

Efficacité et innocuité des immunoglobulines en hématologie

Revue systématique

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction du médicament

Efficacité et innocuité des immunoglobulines en hématologie

Revue systématique

Rédigé par
Frédéric St-Pierre
Audrey Magron

Coordination scientifique
Marie-Claude Breton

Sous la direction de
Sylvie Bouchard

Le présent rapport a été présenté au Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament – protocoles médicaux nationaux et ordonnances (CEC-UOM – PMNO) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 30 septembre 2019.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe projet

Auteurs principaux

Frédéric St-Pierre, Ph. D.

Audrey Magron, Ph. D.

Collaborateur interne

Éric Shink, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Marie-Claude Breton, Ph. D.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.

Repérage d'information scientifique

Julien Chevrier, M.S.I.

Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Soutien administratif

Ginette Petit

Équipe de l'édition

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M. A.

Avec la collaboration de

Madeleine Fex, révision linguistique

Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019

Bibliothèque et Archives Canada, 2019

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-85702-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Efficacité et innocuité des immunoglobulines en hématologie – Revues systématiques. Rapport rédigé par Frédéric St-Pierre et Audrey Magron. Québec, Qc : INESSS; 2019. 321 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

D^r Hugo Chapdelaine, MD, FRCPC, directeur de la clinique d'immunodéficience primaire de l'adulte, Institut de recherches cliniques de Montréal

D^{re} Cindi Nicole Jacques, MD, FRCPC, hématologue, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de l'Outaouais

D^r Yves Lapointe, hématologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^r Vincent Laroche, hématologue-oncologue, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec – Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ)

M^{me} Chanphalla Lim, infirmière clinicienne, CHUM

D^r Benjamin Rioux-Massé, hématologue – médecine transfusionnelle, CHUM

D^{re} Nancy Robitaille, MD, FRCPC, hématologue pédiatre, professeure agrégée de clinique, CHU Sainte-Justine, vice-présidente aux affaires médicales en hématologie chez Héma-Québec

Lecteurs externes

D^{re} Heather Hume, MD, FRCPC, professeur titulaire de clinique, département de pédiatrie, Université de Montréal; service d'hématologie/oncologie, CHU Sainte-Justine

D^r Christian Lachance, MD, FRCPC, pédiatre néonatalogiste, membre du comité de médecine transfusionnelle, CHU Sainte-Justine

D^{re} Catherine Latour, MD, FRCPC, hématologue, CISSS Montérégie-Centre

D^{re} Danièle Marceau, MD, FRCPC, hématologue-oncologue, CHU de Québec – Université Laval, directrice de la banque de sang (région 12)

Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament – protocoles médicaux nationaux et ordonnances

D^r Pierre Ernst, pneumologue, Université McGill (président)

M. Georges-Émile Bourgault, pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de la Capitale-Nationale (CN)

D^{re} Maryse Cayouette, microbiologiste-infectiologue, CISSS de Lanaudière, Direction de santé publique

M. Benoît Cossette, chercheur, Université de Sherbrooke

M^{me} Sylvie Desgagné, pharmacienne, CIUSSSCN

D^{re} Lucie Deshaies, médecin de famille, Centre de santé et de services sociaux (CSSS) de la Vieille-Capitale

D^r Mathieu Forster, médecin, Certification du Collège des médecins de famille du Canada

M. Jean-Simon Fortin, consultant en éthique, doctorant (bioéthique), Université de Montréal

M^{me} Karina Gauthier, pharmacienne, CISSS de Laval

D^{re} Catherine Hamel, médecin omnipraticienne, Centre local de services communautaires (CLSC) Châteauguay

M^{me} Nancy Lavoie, infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne (IPSP), CIUSSS Nord-de-l'Île-de-Montréal, Clinique médicale Désy

M. Simon Lessard, Pharm. D., MBA, CRE, CTE, pharmacien propriétaire, Pharmacie Simon Lessard

D^r Howard Margolese, médecin spécialiste, Université McGill

M. David Buetti, membre citoyen

M^{me} Marie-Josée Gibeault, membre citoyenne

M. Jean-François Proteau, membre citoyen

Déclaration d'intérêts

Les auteurs de ce rapport et leurs collaborateurs internes déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce rapport. Les membres du comité consultatif et les lecteurs externes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

D^{re} Heather Hume : présidente du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT)

D^r Vincent Laroche : subvention de recherche versée par Héma-Québec (d'un fonds provenant de Talecris) pour l'hémovigilance en lien avec les immunoglobulines intraveineuses (IgIV); honoraires versés par Grifols Therapeutics Inc. pour sa participation à un comité aviseur

D^r Benjamin Rioux-Massé : membre du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle; membre du comité de gestion de la Chaire de médecine transfusionnelle Héma-Québec – Bayer de l'Université de Montréal et responsable du symposium annuel de la Chaire (pour la tenue duquel des dons de différentes compagnies pharmaceutiques sont reçus)

D^{re} Nancy Robitaille : honoraires versés Grifols Therapeutics Inc. pour sa participation à une visioconférence, à titre de conférencière

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY	V
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	IX
INTRODUCTION	1
1. MÉTHODOLOGIE	3
1.1. Questions d'évaluation	4
1.2. Stratégie de repérage d'information scientifique.....	4
1.3. Sélection des publications.....	5
1.4. Appréciation des publications	6
1.5. Extraction de l'information	7
1.6. Analyse et synthèse des données	7
1.7. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique.....	7
1.8. Validation.....	8
2. RÉSULTATS	9
2.1. Description des études repérées	9
2.2. Efficacité des IgIV.....	10
2.2.1. Allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétique	10
2.2.2. Anémie aplasique	21
2.2.3. Anémie hémolytique auto-immune	23
2.2.4. Maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus	25
2.2.5. Aplasie érythrocytaire associée ou non au parvovirus B19.....	40
2.2.6. Hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique (leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple et lymphome non hodgkinien).....	40
2.2.7. Hémophilie	44
2.2.8. Neutropénie auto-immune	47
2.2.9. Purpura post-transfusionnel.....	47
2.2.10. Réaction transfusionnelle hémolytique	47
2.2.11. Syndrome hyper hémolytique associé à l'anémie falciforme.....	47
2.2.12. Syndrome catastrophique des antiphospholipides	47
2.2.13. Syndrome d'Evans.....	47
2.2.14. Syndrome hémolytique et urémique	50
2.2.15. Purpura thrombotique thrombocytopénique	52
2.2.16. Syndrome hémophagocytaire (ou syndrome d'activation macrophagique)	54
2.2.17. Thrombopénie induite par l'héparine	56
2.2.18. Thrombopénie induite par une infection (VIH, VHC)	56
2.2.19. Thrombopénie immune aiguë chez l'enfant.....	59
2.2.20. Thrombopénie immune chronique chez l'enfant.....	83
2.2.21. Thrombopénie immune aiguë chez l'adulte	86
2.2.22. Thrombopénie immune chronique chez l'adulte	90
2.2.23. Thrombopénie immune durant la grossesse	92
2.2.24. Thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale	94

2.3. Innocuité des IgIV.....	97
2.3.1. Risque d'effets indésirables estimé dans les études primaires	97
2.3.2. Effets indésirables décrits dans les monographies	106
2.3.3. Avis de Santé Canada et de la Food and Drug Administration	107
2.3.4. Incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec.....	107
2.3.5. Synthèse	108
2.4. Efficacité des IgSC	109
2.5. Innocuité des IgSC	114
2.5.1. Risque d'effets indésirables estimé dans les études primaires	114
2.5.2. Effets indésirables décrits dans les monographies	114
2.5.3. Incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec.....	115
2.5.4. Synthèse	115
2.6. Modalités d'usage des IgIV et des IgSC	117
2.6.3. Contre-indications	128
2.6.1. Précautions	129
2.6.2. Durée du traitement	129
2.6.3. Critères d'amorce et d'arrêt	130
2.6.4. Suivi du traitement	130
DISCUSSION	132
Bilan des principaux constats	132
Forces et limites	135
CONCLUSION.....	138
ANNEXE A Stratégie de repérage d'information scientifique	140
ANNEXE B Critères d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique	146
ANNEXE C Sélection des publications.....	150
ANNEXE D Évaluation de la qualité méthodologique des documents	203
ANNEXE E Tableaux d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique.....	221
ANNEXE F Effets indésirables des IgIV rapportés dans les monographies	250
ANNEXE G	
Modalités d'usage des IgIV et des IgSC provenant des guides de pratique clinique et des monographies de produits.....	256
Classification des niveaux de preuve et des forces de recommandation des guides de pratique clinique.....	295
ANNEXE H Mandat du comité consultatif.....	308
RÉFÉRENCES	309

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Liste des 25 indications hématologiques.....	3
Tableau 2	Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques.....	5
Tableau 3	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents présentant des recommandations	6
Tableau 3	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique	8
Tableau 4	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV en combinaison avec une thérapie prophylactique contre les infections comparativement à une thérapie prophylactique contre les infections lors d'autogreffes de cellules souches hématopoïétiques	12
Tableau 5	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV en combinaison avec une thérapie prophylactique contre les infections et la maladie du greffon contre l'hôte comparativement à une thérapie prophylactique contre les infections et la maladie du greffon contre l'hôte lors d'allogreffes de cellules souches hématopoïétiques	16
Tableau 6	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV en combinaison avec une thérapie immunosuppressive comparativement à une thérapie immunosuppressive seule pour le traitement de l'anémie aplasique.....	22
Tableau 7	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV en combinaison avec la méthylprednisolone comparativement à la méthylprednisolone seule pour le traitement de l'anémie hémolytique auto-immune chez l'enfant	24
Tableau 8	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'un traitement combinant les IgIV et la photothérapie comparativement à une photothérapie seule pour le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né (traitement postnatal)	28
Tableau 9	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'un traitement combinant les IgIV et les transfusions intravasculaires intra-utérines comparativement aux transfusions intravasculaires intra-utérines seules pour le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus (traitement prénatal)	37
Tableau 10	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à un placebo ou l'absence de traitement, pour la prévention des infections chez des personnes atteintes d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique.....	42
Tableau 11	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à la desmopressine ou à un concentré de FVIII:vWF pour le traitement des saignements chez les patient atteints d'un syndrome de von Willebrand acquis ...	46
Tableau 12	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'un traitement combinant les IgIV et une corticothérapie, comparativement à une corticothérapie seule, pour le traitement des personnes atteintes du syndrome d'Evans chez l'enfant	49
Tableau 13	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV combinées au traitement usuel comparativement au traitement usuel seul pour le traitement du syndrome hémolytique et urémique	51
Tableau 14	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV combinées au traitement usuel, comparativement au traitement usuel seul, pour le traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique	53
Tableau 15	Synthèse des résultats sur l'efficacité d'un traitement combinant les IgIV et la dexaméthasone comparativement en comparaison à un traitement multiple d'immunochimiothérapie pour le traitement du syndrome hémophagocytaire chez l'enfant	55

Tableau 16	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV, comparativement à un autre traitement ou à un placebo, pour le traitement d'une thrombopénie induite par une infection au VIH	58
Tableau 17	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV, comparativement à aucun traitement (observation), pour le traitement de la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant	62
Tableau 18	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV, comparativement à la prednisone ou à la prednisolone, pour le traitement de la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant.....	66
Tableau 19	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV, comparativement à la méthylprednisolone, pour le traitement de la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant	71
Tableau 20	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV, comparativement aux Ig anti-D, pour le traitement de la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant	79
Tableau 21	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV, comparativement aux Ig anti-D ou à la dexaméthasone, pour traiter la thrombopénie immune chronique chez l'enfant	85
Tableau 22	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV, comparativement à un autre traitement, pour traiter la thrombopénie immune aiguë chez l'adulte	88
Tableau 23	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV, comparativement aux Ig anti-D, pour traiter la thrombopénie immune chronique chez l'adulte	91
Tableau 24	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV, comparativement aux corticostéroïdes, pour traiter la thrombopénie immune durant la grossesse	93
Tableau 25	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV, comparativement à une transfusion de plaquettes ou à aucun traitement, pour traiter la thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale.....	96
Tableau 26	Synthèse des résultats sur l'innocuité d'un traitement par des IgIV, comparée à celle d'un placebo, d'un traitement par des corticostéroïdes ou par des Ig anti-D ou à aucun traitement, dans les indications hématologiques à l'étude.....	100
Tableau 27	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgSC pour la prévention des infections chez les personnes atteintes d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique	112
Tableau 28	Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgSC, comparativement aux IgIV, pour la prévention des infections chez des enfants ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques	113
Tableau 29	Synthèse des résultats sur l'innocuité des IgSC, comparativement aux IgIV, dans le traitement des indications hématologiques à l'étude.....	116
Tableau 30	Recommandations tirées des GPC sur l'usage des IgIV en hématologie dans les 25 indications à l'étude	119
Tableau 31	Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique relative à l'efficacité des IgIV selon l'indication	134
Tableau A-1	Stratégie de repérage de l'information	140
Tableau B-1	Formulaire d'appréciation de la qualité des données scientifiques.....	147
Tableau B-2	Détermination du type d'étude le plus optimal pour les dimensions d'évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de recommandations pour la pratique.....	149
Tableau C-1	Liste des études primaires incluses pour chacune des indications à l'étude.....	150

Tableau C-2	Liste des guides de pratique clinique inclus pour chacune des indications à l'étude	159
Tableau C-3	Liste des documents exclus avec les raisons d'exclusion	161
Tableau D-1	Qualité méthodologique des ECRA selon la grille CASP-ECRA	203
Tableau D-2	Qualité méthodologique des études de cohorte selon la grille CASP-cohorte	211
Tableau D-3	Qualité méthodologique des revues systématiques selon la grille R-AMSTAR	217
Tableau D-4	Qualité méthodologique des guides de pratique clinique selon la grille AGREE II-GRS	219
Tableau E-1	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des adultes ayant reçu une autogreffe de cellules souches hématologiques	221
Tableau E-2	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants et des adultes ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématologiques	222
Tableau E-3	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'anémie aplasique	224
Tableau E-4	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'anémie hémolytique auto-immune	225
Tableau E-5	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de la maladie hémolytique du nouveau-né (traitement postnatal).....	226
Tableau E-6	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de la maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus (traitement prénatal)	228
Tableau E-7	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants et des adultes atteints d'un cancer hématopoïétique.....	230
Tableau E-8	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un syndrome de von Willebrand acquis.....	231
Tableau E-9	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes du syndrome d'Evans	233
Tableau E-10	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un syndrome hémolytique et urémique.....	233
Tableau E-11	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un purpura thrombotique thrombocytopénique.....	234
Tableau E-12	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes ou d'un syndrome hémophagocytaire	235
Tableau E-13	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes adultes atteintes de thrombopénie induite par une infection virale	236

Tableau E-14	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints de thrombopénie immune aiguë (comparateur : aucun traitement).....	237
Tableau E-15	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints de thrombopénie immune aiguë (comparateur : prednisone ou prednisolone)	239
Tableau E-16	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints de thrombopénie immune aiguë (comparateur : méthylprednisolone).....	240
Tableau E-17	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints de thrombopénie immune aiguë (comparateur : Ig anti-D)	242
Tableau E-18	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints de thrombopénie immune chronique	243
Tableau E-19	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des adultes atteints de thrombopénie immune aiguë	244
Tableau E-20	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des adultes atteints de thrombopénie immune chronique	245
Tableau E-21	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des femmes enceintes atteintes de thrombopénie immune	245
Tableau E-22	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints d'une thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale	246
Tableau E-23	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgSC sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des adultes atteints d'un cancer hématologique (comparateur : aucun traitement).....	247
Tableau E-24	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgSC sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des adultes atteints d'un cancer hématologique (comparateur : IgIV)	248
Tableau E-25	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgSC sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques	249
Tableau F-1	Effets indésirables rapportés dans les monographies des préparations d'immunoglobulines intraveineuses	250
Tableau G-1	Modalités d'usage des IgIV et des IgSC provenant des guides de pratique clinique pour les 25 indications hématologiques retenues.....	256
Tableau G-2	Modalités d'usage provenant des monographies pour les préparations d'IgIV et d'IgSC ayant une indication homologuée en hématologie	290
Tableau G-3	Force de recommandation employée par le guide de pratique clinique du Canada [Prairie Collaborative IG, 2018].....	295
Tableau G-4	Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique du Royaume-Uni [Department of Health, 2011].....	296
Tableau G-5	Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique de l'Australie [National Blood Authority, 2018].....	297

Tableau G-6	Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Eichhorst <i>et al.</i> , 2015]	298
Tableau G-7	Force des recommandations employée par le guide de pratique clinique [Terpos <i>et al.</i> , 2015].....	299
Tableau G-8	Niveaux de preuve et force des recommandations employés par les guides de pratique clinique de la Société britannique d'hématologie [Lieberman <i>et al.</i> , 2019; Schuh <i>et al.</i> , 2018; Estcourt <i>et al.</i> , 2017; Hill <i>et al.</i> , 2017a; Hill <i>et al.</i> , 2017b; Dignan <i>et al.</i> , 2016; New <i>et al.</i> , 2016; Emery <i>et al.</i> , 2013; Oscier <i>et al.</i> , 2012]	299
Tableau G-9	Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Carpenter <i>et al.</i> , 2015]	300
Tableau G-10	Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Ullmann <i>et al.</i> , 2016]	300
Tableau G-11	Niveaux de preuves et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Barrington et Sankaran, 2018]	301
Tableau G-12	Niveaux de preuves et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Ladogana <i>et al.</i> , 2017]	302
Tableau G-13	Niveaux de preuves et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Provan <i>et al.</i> , 2010]	303
Tableau G-14	Niveaux de preuves et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Styczynski <i>et al.</i> , 2016]	304
Tableau G-15	Niveaux de preuves et force de recommandations employés par le guide de pratique clinique [QCG, 2019b]	304
Tableau G-16	Force de recommandations employée par le guide de pratique clinique [NCCN, 2018].....	305
Tableau G-17	Niveaux de preuves et force de recommandations employés par le guide de pratique clinique [NCCC, 2016].....	305
Tableau G-18	Niveaux de preuves et force de recommandations employés par le guide de pratique clinique [Huth-Kühne <i>et al.</i> , 2009]	305
Tableau G-19	Force de recommandation employée par le guide de pratique clinique [Groot <i>et al.</i> , 2017].....	306
Tableau G-20	Niveaux de preuves et force de recommandation employés par le guide de pratique clinique [Legault <i>et al.</i> , 2018].....	306
Tableau G-21	Niveaux de preuves et de recommandations employés par le guide de pratique clinique [Neunert <i>et al.</i> , 2011].....	307
Tableau G-22	Niveaux de preuves employés par le guide de pratique clinique [De Mattia <i>et al.</i> , 2010].....	307
Tableau G-23	Niveaux de preuves et force de recommandations employés par les guides de pratique clinique [Ozelo <i>et al.</i> , 2018; Loggetto <i>et al.</i> , 2013]	307

LISTE DES FIGURES

Figure C-1	Diagramme de flux	150
------------	-------------------------	-----

RÉSUMÉ

Introduction

Les préparations d'immunoglobulines (Ig) humaines non spécifiques sont des produits stables extraits du plasma humain. Leur coût est élevé, leur approvisionnement, variable, et leur usage au Québec est en constante augmentation depuis de nombreuses années, notamment dans des indications hématologiques. À cette problématique s'est ajoutée une préoccupation du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT) du Québec, lequel a souligné un manque de recommandations concernant l'usage des Ig dans la plupart des indications hématologiques. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a donc demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) d'élaborer des recommandations cliniques relatives à l'usage des Ig en hématologie, sous la forme d'un guide d'usage optimal (GUO).

Pour répondre à la demande du MSSS, l'INESSS a adopté une approche collaborative, soit la « mobilisation des connaissances », qui repose sur la triangulation de trois types de données, soit scientifiques, contextuelles et expérientielles. Le présent rapport, qui s'inscrit dans ce mandat, a pour objectif de fournir les données scientifiques quant à l'efficacité, l'innocuité et les modalités d'usage des Ig, chez l'enfant et chez l'adulte, dans chacune des 25 indications hématologiques à l'étude.

Méthodologie

Revue systématique de la littérature

Afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des Ig, chez l'enfant et chez l'adulte, dans chacune des 25 indications hématologiques à l'étude, des revues systématiques ont été effectuées à partir de plusieurs bases de données bibliographiques, de la date de leur création jusqu'à février 2019, pour y repérer toutes les études primaires et les revues systématiques, avec ou sans méta-analyse, publiées sur le sujet. Les monographies officielles des Ig homologuées par Santé Canada, les avis de Santé Canada et de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis ainsi qu'un rapport sur les incidents et les accidents transfusionnels publié par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) ont également été consultés pour compléter la recherche sur l'innocuité.

Afin de documenter les modalités d'usage des Ig, une revue systématique de la littérature a été effectuée pour y repérer les lignes directrices, les guides de pratique clinique (GPC) et tout autre document qui présentent des recommandations cliniques, publiés de janvier 2009 à février 2019. La littérature grise ainsi que les monographies officielles des Ig homologuées par Santé Canada ont également été consultées pour compléter la recherche sur les modalités d'usage des Ig.

La sélection des documents a été effectuée selon des critères d'exclusion et d'inclusion prédéfinis. La qualité des documents sélectionnés a été évaluée à l'aide des outils appropriés. Ces étapes ont été réalisées de façon indépendante par deux examinateurs. Les données ont ensuite été extraites par un examinateur et validées par un autre. Les

résultats ont été présentés dans des tableaux et résumés sous la forme d'une synthèse narrative analytique.

Processus d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Les principaux résultats d'efficacité rapportés dans les études retenues ont été formulés selon un énoncé de preuve scientifique résumé. Un niveau de preuve scientifique global a été attribué à chaque énoncé de preuve, selon une échelle à quatre niveaux (élevé, modéré, faible, insuffisant).

Résultats

Efficacité et innocuité des IgIV

Les revues systématiques de la littérature réalisées pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des immunoglobulines administrées par voie intraveineuses (IgIV) ont porté sur 25 indications hématologiques. Un effet bénéfique des IgIV a été observé dans des études primaires ou des revues systématiques d'études primaires, selon un niveau de preuve global jugé :

- modéré à élevé pour 1 indication, soit la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant;
- modéré pour 3 indications, soit la greffe de cellules souches hématopoïétiques (seulement en prophylaxie contre les infections), l'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique et la thrombopénie immune aiguë chez l'adulte;
- faible pour 5 indications, soit la thrombopénie induite par une infection, la présence d'inhibiteurs de facteurs de la coagulation (syndrome de von Willebrand acquis à la suite d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée), la thrombopénie immune chronique chez l'enfant, la thrombopénie immune chronique chez l'adulte et la thrombopénie immune durant la grossesse.

Concernant 7 indications, les résultats d'études primaires ou de revues systématiques d'études primaires n'ont montré, selon un niveau de preuve global jugé modéré ou faible, aucune différence significative entre l'efficacité des IgIV utilisées en concomitance avec un traitement dont l'efficacité est reconnue pour traiter ces affections et l'efficacité de ce dernier utilisé seul. Il s'agit de la maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus, de l'anémie aplasique, de l'anémie hémolytique auto-immune, du syndrome d'Evans, du syndrome hémophagocytaire, du syndrome hémolytique et urémique (SHU) et du purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).

Les données scientifiques sur les 9 indications suivantes ont été jugées insuffisantes, soit la thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale, l'aplasie érythrocytaire, l'hémophilie acquise, la neutropénie auto-immune, le purpura post-transfusionnel, la réaction transfusionnelle hémolytique, le syndrome hyper hémolytique, le syndrome catastrophique des antiphospholipides (SCAP) et la thrombopénie induite par l'héparine (TIH).

Il est possible de distinguer les deux types d'effets indésirables suivants, selon leur gravité :

- Les effets indésirables (EI) non graves, les plus fréquents, sont notamment : céphalée post-IgIV, réaction fébrile non hémolytique, frissons, éruption cutanée, réaction allergique mineure, asthénie, nausée, vomissement, symptôme de type grippal et douleur atypique.
- Les effets indésirables graves (EIG), habituellement rares, sont notamment : réaction allergique majeure, réaction thromboembolique, réaction hémolytique immédiate ou retardée, hypertension ou hypotension post-transfusionnelle, méningite aseptique, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel, œdème aigu pulmonaire post-transfusionnel et insuffisance rénale aiguë.

Efficacité et innocuité des IgSC

La preuve de l'efficacité d'un traitement par des Ig administrées par voie sous-cutanée (IgSC) dans des indications en hématologie repose principalement sur 1 essai clinique à répartition aléatoire (ECRA) et 2 études de cohortes rétrospectives, tous réalisés sur un petit nombre de patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques ou atteints d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique. Le niveau de preuve des données scientifiques sur l'efficacité des IgSC dans ces deux indications a été jugé de faible à modéré.

Les données scientifiques sur l'innocuité des IgSC dans les indications hématologiques sont limitées. Les effets indésirables rapportés dans les études sont principalement locaux et transitoires (érythème, gonflement, douleur, sensibilité au point d'injection, induration cutanée). Aucune réaction grave n'a été observée.

Modalités d'usage

Pour documenter les modalités d'usage des Ig, 32 GPC de qualité méthodologique jugée suffisante ont été retenus, plusieurs des indications à l'étude n'étant toutefois abordées que dans 3 GPC généraux nationaux (Canada, du Royaume-Uni et de l'Australie). La plupart de leurs conclusions sur les indications dans lesquelles l'usage des IgIV est recommandé ou non recommandé sont similaires; toutefois, les conditions d'administration diffèrent souvent. Concernant le traitement immunomodulateur, les données provenant des GPC concordent quant à la recommandation d'une dose totale de 1 g/kg à 2 g/kg, répartie sur 2 à 5 jours. Une dose unique de 1 g/kg est toutefois recommandée chez l'enfant et chez la femme enceinte. Le traitement immunomodulateur n'est pas récurrent et ne sera répété que dans certains cas de rechute, sauf chez la femme enceinte, où le traitement sera répété 1 à 2 fois par semaine durant la grossesse. Concernant le traitement de substitution, les données provenant des GPC concordent quant à la recommandation d'une dose totale de 0,4 g/kg à 0,6 g/kg, qui devra être répétée toutes les 4 semaines. À ce sujet, les GPC recommandent tous de viser la dose minimale efficace ou de tenter de réduire les doses, en augmentant l'intervalle entre deux traitements ou en administrant des doses réduites.

Conclusion

Les données probantes disponibles sur l'efficacité des IgIV portaient sur 3 indications seulement, soit la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, l'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique et la thrombopénie immune aiguë (chez l'enfant et l'adulte). À partir des données scientifiques repérées, la majorité des indications ont été associées à un niveau de preuve jugé faible ou insuffisant. Cela s'explique, notamment, par le fait que ces indications sont rares et qu'elles peuvent difficilement faire l'objet d'un ECRA dont l'effectif pourrait compter un nombre suffisant de patients. L'administration d'IgIV peut être associée à des effets indésirables (EI) non graves; toutefois, des effets indésirables graves (EIG), lesquels se produisent rarement, ont été rapportés. Le niveau de preuve associé aux données scientifiques retenues pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des IgSC dans des indications hématologiques est jugé faible à modéré, et ces données portent uniquement sur la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques et l'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique.

SUMMARY

Efficacy and safety of immunoglobulin in hematology Systematic review report

Introduction

Non-specific human immunoglobulins (Igs) are stable products derived from human plasma. Their cost is high, their supply variable, and their use in Quebec has been steadily increasing for many years, particularly in hematological indications. Additionally, there is concern on the part of Québec's Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT), which has called attention to the lack of recommendations regarding the use of Igs in most hematological indications. The Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) therefore asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to develop clinical recommendations for the use of Igs in hematology, in the form of an optimal usage guide (OUG).

For the purposes of the MSSS's request, INESSS adopted a collaborative approach called "knowledge mobilization", which is based on the triangulation of three types of data: scientific, contextual and experiential. The present report, which stems from that request, is aimed at providing scientific data on the efficacy, safety and conditions of use of Igs in children and adults with one of the 25 hematological indications selected.

Methodology

Systematic literature reviews

To assess the efficacy and safety of Igs in children and adults with one of the 25 hematological indications selected, we conducted systematic reviews of several bibliographic databases from the date of their inception to February 2019 to identify all the primary studies and systematic reviews, with or without meta-analysis, published on the subject. The official product monographs for Health Canada-approved Igs, advisories from Health Canada and the U.S. Food and Drug Administration (FDA), and a transfusion accident and incident report published by the Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) were also consulted to complete the research concerning safety.

To document the conditions of use of Igs, we conducted a systematic literature review to identify guidance documents, clinical practice guidelines (CPGs) and any other items containing clinical recommendations, published between January 2009 and February 2019. The grey literature and the official product monographs for Health Canada-approved Igs were also consulted to complete the research on the conditions of use of Igs.

Items were selected according to predefined exclusion and inclusion criteria, and the quality of these items was assessed using the appropriate tools. These steps were carried out independently by two reviewers. The data were then extracted by one

reviewer and validated by another. The results were presented in tables and summarized in the form of an analytical narrative synthesis.

Process for assessing the quality of scientific evidence

The main efficacy results reported in the selected studies are presented as brief statements of the scientific evidence. An overall level of scientific evidence was assigned to each statement of evidence according to a four-level scale (high, moderate, low, insufficient).

Results

Efficacy and safety of IVIg

The systematic literature reviews performed to evaluate the efficacy and safety of intravenous immunoglobulin (IVIgs) focused on 25 hematological indications. A beneficial effect of IVIg was observed in primary studies or systematic reviews of primary studies, based on an overall level of evidence considered:

- Moderate to high for 1 indication, namely, acute immune thrombocytopenia in children;
- Moderate for 3 indications, namely, hematopoietic stem cell transplantation (only for infection prevention), hypogammaglobulinemia secondary to a hematologic cancer, and acute immune thrombocytopenia in adults;
- Low for 5 indications, namely, infection-induced thrombocytopenia, the presence of coagulation factor inhibitors (von Willebrand syndrome acquired as a result of monoclonal gammopathy of undetermined significance), chronic immune thrombocytopenia in children, chronic immune thrombocytopenia in adults, and immune thrombocytopenia during pregnancy

For 7 indications, the results of primary studies or systematic reviews of primary studies showed, based on an overall level of evidence considered moderate or low, no significant difference between the efficacy of IVIgs used concomitantly with a treatment recognized to be effective in treating these conditions and the efficacy of the latter used alone. The conditions in question are hemolytic disease of the newborn or fetus, aplastic anemia, autoimmune hemolytic anemia, Evans syndrome, hemophagocytic syndrome, hemolytic-uremic syndrome (HUS), and thrombocytopenic thrombotic purpura (TTP).

The scientific data on the following 9 indications were considered insufficient: fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia, red blood cell aplasia, acquired hemophilia, autoimmune neutropenia, post-transfusion purpura, hemolytic transfusion reaction, hyperhemolytic syndrome, catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) and heparin-induced thrombocytopenia (HIT).

The following two types of adverse effects can be distinguished, depending on their severity:

- The non-serious adverse effects (AEs), which are the most common ones, include post-IVIg headache, non-hemolytic febrile reaction, chills, rash, minor allergic reaction, asthenia, nausea, vomiting, flu-like symptoms and atypical pain.

- The serious adverse effects (SAEs), which are usually rare, include major allergic reaction, thromboembolic reaction, immediate or delayed hemolytic reaction, transfusion-related hypertension or hypotension, aseptic meningitis, transfusion-related acute lung injury, transfusion-associated circulatory overload, and acute renal failure.

Efficacy and safety of SCIGs

Evidence of the efficacy of subcutaneous Igs (SCIGs) therapy in hematological indications is based primarily on 1 randomized clinical trial (RCT) and 2 retrospective cohort studies, all involving a small number of patients who had an allogeneic hematopoietic stem cell transplant or hypogammaglobulinemia secondary to a hematologic cancer. The level of evidence of the scientific data on the efficacy of SCIGs in these two indications was considered low to moderate.

The scientific data on the safety of SCIGs in hematological indications is limited. The adverse effects reported in the studies are mainly local and transient (injection site redness, swelling, pain and tenderness at the injection site, and skin induration). No severe reactions were observed.

Conditions of use

To document the conditions of Igs use, 32 CPGs considered to be of sufficient methodological quality were selected, although several of the indications of interest were dealt with in only 3 national general CPGs (Canada, the United Kingdom and Australia). Most of their conclusions concerning the indications in which the use of IVIGs is recommended or not recommended are similar. However, the conditions of administration often differ. In the case of immunomodulatory therapy, the GPC data agree on the recommendation of a total dose of 1 g/kg to 2 g/kg divided over 2 to 5 days. However, a single dose of 1 g/kg is recommended in children and pregnant women. Immunomodulatory therapy is not recurrent and will only be repeated in certain cases of relapse, except in pregnant women, where the treatment will be repeated once or twice a week during pregnancy. As regards replacement therapy, the CPG data agree on the recommendation of a total dose of 0.4 g/kg to 0.6 g/kg, which should be repeated every 4 weeks. In this respect, all the CPGs recommend aiming for the minimum effective dose or attempting to reduce the doses by increasing the interval between treatments or by administering reduced doses.

Conclusion

The available evidence on the efficacy of IVIGs was limited to 3 indications only: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, hypogammaglobulinemia due to a hematologic cancer, and acute immune thrombocytopenia (in children and adults). Based on the scientific data reviewed, most of the indications were associated with a level of evidence considered low or insufficient. This can be explained mainly by the fact that these indications are rare and that it is therefore difficult to put together RCTs with a sufficient number of participants. The administration of IVIGs may be associated with the occurrence of non-serious adverse events. Serious adverse events, which are rare, have nonetheless been reported. The level of evidence associated with the scientific data used

to evaluate the efficacy and safety of SCIGs in hematological indications is considered low to moderate, and these data only concern allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and hypogammaglobulinemia secondary to a hematologic cancer.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAP	American Academy of Pediatrics
AGREE GRS	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Global Rating Scale Instrument
AHAI	anémie hémolytique auto-immune
CBO	Centraal Begeleidingorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (Pays-Bas)
CCNMT	Comité consultatif national de médecine transfusionnelle
CGISCLL	Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia
CHU	centre hospitalier universitaire
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CISSS	centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CMV	cytomégalovirus
DAT	<i>direct antiglobulin test</i>
DBBM	Direction de la biovigilance et de la biologie médicale
ECRA	essai clinique à répartition aléatoire
ECRNA	essai clinique à répartition non aléatoire
EIQ	écart interquantile
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
GPC	guide de pratique clinique
GUO	guide d'usage optimal
HPA	<i>human platelet antigen</i>
Ig	immunoglobulines
IgG	immunoglobulines de type G
IgIV	immunoglobulines administrées par voie intraveineuse
IgSC	immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée
IgM	immunoglobulines de type M
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IUCPQ	Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
IV	intraveineux
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec
NCCC	National Collaborating Centre for Cancer (Royaume-Uni)

NCCN	National Comprehensive Cancer Network (États-Unis)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Royaume-Uni)
nm	nanomètre
Prairie Collaborative IG	Prairie Collaborative Immune Globulin Utilization Management Framework Project
QCG	Queensland Clinical Guidelines (Australie)
R-AMSTAR	Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews
Rh	Rhésus
RRoCS	Réseau régional ontarien de coordination du sang
SC	sous-cutané
TACO	<i>transfusion-associated circulatory overload</i>
TRALI	<i>transfusion-related acute lung injury</i>

INTRODUCTION

Problématique

Les préparations d'immunoglobulines (Ig) humaines non spécifiques (désignées simplement par le sigle Ig dans le reste du document) sont des produits stables, extraits du plasma humain. Au Québec, les préparations d'Ig sont utilisées dans le traitement de différentes atteintes, principalement en immunologie (37,5 %), en neurologie (22,6 %), en hématologie (20,8 %), mais également en dermatologie ainsi que pour traiter d'autres atteintes (16,8 %) [INSPQ, 2018a].

L'organisme sans but lucratif Héma-Québec, qui relève du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), est le seul organisme habilité à fournir des Ig aux établissements de santé au Québec. Au Canada, il n'existe aucun laboratoire de fractionnement, ce procédé coûteux qui permet d'extraire les Ig du plasma humain. Cette situation oblige Héma-Québec à s'approvisionner auprès de fournisseurs externes, dont la plupart sont établis aux États-Unis, ce qui a pour conséquence un approvisionnement variable et des coûts élevés, qui fluctuent suivant le taux de change. De plus, comme la disponibilité du plasma dépend des dons de sang, parfois insuffisants, une pénurie pourrait survenir.

Contexte de la demande

Le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT), rattaché à la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM), s'est questionné sur l'utilisation appropriée des Ig. Bien qu'un guide d'usage optimal (GUO) des Ig en neurologie ait été publié par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) en 2017 [INESSS, 2017] à la demande du CCNMT, aucune recommandation récente n'a été élaborée sur l'usage des Ig dans d'autres spécialités médicales, dont l'hématologie, ce qui pourrait entraîner une utilisation non efficiente de ce produit. C'est pourquoi le MSSS, à la suggestion du CCNMT, a demandé à l'INESSS d'élaborer des recommandations relatives à l'usage optimal des Ig administrées par voie intraveineuse (IgIV) en hématologie.

En réponse à cette demande du MSSS et pour favoriser l'appropriation, la diffusion et l'adoption des recommandations, l'INESSS a adopté une approche collaborative, soit la « mobilisation des connaissances », qui consiste à rassembler, à intégrer et à synthétiser de façon rigoureuse l'ensemble des connaissances sur lesquelles reposent les recommandations. Ces connaissances s'appuient sur trois types de données, soit les données scientifiques, qui constituent la « preuve scientifique » à la base des recommandations, les données contextuelles et les données issues de l'expérience de pratique des professionnels de la santé ou du vécu des patients.

Le présent rapport fait état des données scientifiques qui ont servi à l'élaboration des recommandations relatives à l'usage optimal des IgIV en hématologie et qui sont contenues dans un guide d'usage optimal (GUO). Ces données proviennent de revues systématiques de la littérature qui ont porté sur :

- l'efficacité et l'innocuité des IgIV dans 25 indications hématologiques;
- l'efficacité et l'innocuité des Ig administrées par voie sous-cutanée (IgSC) dans ces mêmes 25 indications hématologiques;
- les modalités d'usage optimal des IgIV et des IgSC.

1. MÉTHODOLOGIE

Les revues de la littérature scientifique ont été menées en respectant les normes de l'INESSS sur la méthode des revues systématiques [INESSS, 2013]. Un plan de réalisation a préalablement été élaboré et validé par le comité consultatif de l'INESSS. Le comité consultatif a aussi validé la version finale du présent état des connaissances.

En tout, 25 indications hématologiques ont été étudiées et sont présentées dans le tableau 1. Cette liste d'indications a été déterminée à partir des données extraites de GPC, de revues systématiques et d'autres documents pertinents relatifs à l'usage optimal des Ig en hématologie, bonifiées par le savoir expérimental des membres du comité consultatif.

Tableau 1 Liste des 25 indications hématologiques

Indications hématologiques
1. Allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
2. Anémie aplasique
3. a) Anémie hémolytique auto-immune (AHA) à anticorps froids (de type IgM) b) Anémie hémolytique auto-immune (AHA) à anticorps chauds (de type IgG)
4. Maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus
5. Aplasie érythrocytaire pure
6. Aplasie érythrocytaire associée à une infection à parvovirus B19
7. Hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique (leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple et lymphome non hodgkinien)
8. Hémophilie acquise
9. Inhibiteurs de facteurs de la coagulation (y compris la maladie de von Willebrand)
10. Neutropénie auto-immune
11. Purpura post-transfusionnel
12. Réaction transfusionnelle hémolytique
13. Syndrome hyper hémolytique associé à l'anémie falciforme
14. Syndrome catastrophique des anti-phospholipides
15. Syndrome d'Evans
16. Syndrome hémolytique et urémique (SHU; y compris SHU atypique [SHUa], SHU médié par le complément et purpura thrombotique thrombocytopénique [PTT ou maladie de Moschowitz])
17. Syndrome hémophagocytaire (aussi appelé syndrome d'activation macrophagique ou SAM)
18. Thrombopénie induite par l'héparine
19. Thrombopénie immune induite par une infection (au VIH ou au VHC)
20. Thrombopénie immune aiguë chez l'adulte
21. Thrombopénie immune aiguë chez l'enfant
22. Thrombopénie immune chronique chez l'adulte
23. Thrombopénie immune chronique chez l'enfant
24. Thrombopénie immune durant la grossesse
25. Thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale

1.1. Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation 1 et 2 ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICO, soit la population (P) à l'étude, l'intervention (I), les comparateurs (C) et les résultats d'intérêt (en anglais *outcomes* : O).

La question d'évaluation 3 a été formulée en tenant compte des éléments du modèle PIPOH, soit la population (P) à qui s'adresse l'intervention, l'intervention (I), les professionnels (P) à qui s'adressent les travaux, les résultats d'intérêt (O) ainsi que le milieu et le contexte de l'intervention (en anglais *health care setting* : H).

Question 1 – Efficacité

Quelle est l'efficacité des IgIV et des IgSC, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, relativement à l'amélioration des signes cliniques et paracliniques, chez l'enfant et chez l'adulte, dans chacune des indications à l'étude?

Question 2 – Innocuité

Quels sont les effets indésirables associés à l'administration des IgIV et des IgSC, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, chez l'enfant et chez l'adulte, dans chacune des indications à l'étude?

Question 3 – Modalités d'usage

Quelles sont les modalités d'usage des IgIV et des IgSC?

- a. Quelles sont les indications dans lesquelles l'usage des IgIV et des IgSC est recommandé et, le cas échéant, dans quelles conditions?
- b. Quelles sont les doses et les fréquences recommandées pour administrer un traitement initial et celles recommandées pour administrer un traitement d'entretien?
- c. Quelles sont les contre-indications à retenir et les précautions à prendre?
- d. Quelle est la durée de traitement à privilégier?
- e. Quels sont les critères d'amorce, de suivi et d'arrêt d'un traitement?

1.2. Stratégie de repérage d'information scientifique

Questions 1 et 2 – Efficacité et innocuité

Les stratégies de recherche de l'information ont été élaborées en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire) et sont présentées en détail dans l'annexe A du présent rapport. Pour diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit PubMed (National Library of Medicine), Embase (Ovid), Evidence-Based Medicine Reviews (EBM Reviews; Ovid) et dans la base de données Cochrane Database of Systematic Reviews. Pour

répondre aux questions 1 et 2, la recherche documentaire a été effectuée à partir de la date de création des bases de données jusqu'à février 2019. Seules les publications en français ou en anglais ont été retenues. De plus, une recherche spécifique a été menée pour repérer les études et les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques, en utilisant le moteur de recherche Google.

Les documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et Santé Canada, ont été consultés ainsi qu'un rapport sur les incidents et les accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec, publié par l'INSPQ, pour compléter la recherche sur l'innocuité. Les monographies officielles des Ig homologuées par Santé Canada ont également été consultées dans la base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) de Santé Canada ou, à défaut, dans l'*electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties* (e-CPS).

Des sites contenant des informations sur les études scientifiques actuellement en cours ont été consultés (voir l'annexe A). Les bibliographies des publications retenues ont été consultées pour repérer d'autres documents pertinents.

Question 3 – Modalités d'usage

Parce que la question de recherche 3 ne concernait ni l'efficacité ni l'innocuité, la recherche documentaire a été limitée aux GPC publiés de janvier 2009 à février 2019. Ces documents ont été recherchés parmi les références obtenues pour répondre aux questions de recherche 1 et 2. Une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée en consultant les sites Internet des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations et d'ordres professionnels concernés par la thématique des travaux. La liste des sites consultés est présentée dans l'annexe A.

1.3. Sélection des publications

La sélection des documents repérés par la recherche de l'information scientifique a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques, selon les critères de sélection présentés dans le tableau 2, concernant les études scientifiques, et dans le tableau 3, concernant les GPC. Les divergences d'opinions ont été réglées en considérant l'avis d'une troisième personne. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour l'analyse.

Tableau 2 Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques

CRITÈRES D'INCLUSION	
POPULATION	Enfants et adultes dont l'état clinique correspond à l'une des 25 indications en hématologie mentionnées dans le tableau 1
INTERVENTION	Immunoglobulines humaines non spécifiques, immunoglobulines administrées par voie intraveineuse et immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée
COMPARATEURS	Placébo ou autres options thérapeutiques
RÉSULTATS D'INTÉRÊT	Amélioration des signes cliniques et paracliniques

TYPE DE PLAN (DEVIS) D'ÉTUDE¹ / TYPE DE DOCUMENTS	Revue systématique comportant ou non une méta-analyse Essais cliniques à répartition aléatoire ou non aléatoire Études quasi-expérimentales comparatives avant/après Études observationnelles (études de cohorte, études cas témoins)
ANNÉES DE PUBLICATION	Année de création des bases de données à 2019
CRITÈRES D'EXCLUSION	
POPULATION	Sujets non humains
INTERVENTION	Études ayant recours aux interventions multimodales et dans lesquelles il est impossible de reconnaître les résultats attribuables à l'utilisation des immunoglobulines humaines
LANGUE	Autre langue que le français et l'anglais

Tableau 3 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents présentant des recommandations

CRITÈRES D'INCLUSION	
POPULATION	Enfants et adultes dont l'état clinique correspond à l'une des 25 indications en hématologie mentionnées dans le tableau 1
INTERVENTION	Immunoglobulines humaines non spécifiques, immunoglobulines administrées par voie intraveineuse et immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée
PROFESSIONNELS	Médecins spécialistes, omnipraticiens
RÉSULTATS D'INTÉRÊT	<ul style="list-style-type: none"> • Recommandations d'usage • Doses et fréquences d'administration • Contre-indications et précautions à prendre • Durée du traitement • Critères d'amorce, de suivi et d'arrêt du traitement
MILIEU ET CONTEXTE	Milieu hospitalier et ambulatoire
ANNÉES DE PUBLICATION	Janvier 2009 à 2019
CRITÈRES D'EXCLUSION	
POPULATION	Sujets non humains
LANGUE	Autre langue que le français et l'anglais
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	Document présentant des recommandations dont la qualité méthodologique est jugée insuffisante à l'aide de la grille d'évaluation AGREE GRS

1.4. Appréciation des publications

Les documents ont été évalués de manière indépendante par deux professionnels scientifiques. En présence d'une divergence d'opinions importante relative à l'évaluation, un consensus a été recherché. À défaut de consensus, l'avis d'une troisième personne a été sollicité.

Les outils et les grilles d'évaluation de la qualité méthodologique utilisés sont les suivants :

- AGREE GRS (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Global Rating Scale Instrument) pour évaluer la qualité des documents comportant des lignes directrices [Brouwers *et al.*, 2010];
- R-AMSTAR (Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews) pour évaluer la qualité des revues systématiques [Kung *et al.*, 2010];
- l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) servant à évaluer la qualité des essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) ou non aléatoire (ECRNA), les études quasi- expérimentales et les études observationnelles (cohorte, cas témoins) [ASPC, 2014].

1.5. Extraction de l'information

L'extraction des données a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques études afin d'en assurer la validité. Les données extraites ont été validées par une troisième personne.

1.6. Analyse et synthèse des données

Les données scientifiques, les recommandations de bonne pratique clinique et les informations cliniques ont été extraites et synthétisées sous forme de tableaux. L'ensemble des données a été analysé sous la forme d'une synthèse narrative analytique, qui est présentée en fonction des résultats d'intérêt, le cas échéant. Lorsqu'aucune valeur de p n'avait été calculée par les auteurs des études retenues pour quantifier la significativité statistique d'un résultat, celle-ci a été calculée à partir des données extraites des études primaires à l'aide de l'outil Web MedCalc^{MD}, disponible à : https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php.

1.7. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

L'appréciation de la preuve scientifique a reposé sur le jugement portant sur l'ensemble des données scientifiques, selon les quatre critères suivants : la qualité méthodologique des études, la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité. Ces quatre critères d'appréciation sont décrits dans l'annexe B (voir le tableau B-1). Pour appuyer les énoncés scientifiques, un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux (élevé, modéré, faible, insuffisant).

Le niveau de preuve scientifique global reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique pour faire état de la confiance dans les résultats des données scientifiques (voir le tableau 3). La qualité des données scientifiques a été appréciée par les professionnels scientifiques qui ont effectué la revue systématique de la littérature pour répondre aux différentes questions d'évaluation.

Tableau 3 Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

NIVEAU DE PREUVE	DÉFINITION
ÉLEVÉ	Tous les critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un niveau élevé de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
MODÉRÉ	La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs d'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.
FAIBLE	Tous les critères ou la plupart de ceux-ci ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
INSUFFISANT	Aucune donnée scientifique n'est disponible ou les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance dans le lien établi entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention ou ne peuvent tirer de conclusions à partir des données présentées.

1.8. Validation

Le présent rapport a été envoyé à quatre lecteurs externes pour qu'ils évaluent la qualité scientifique du document. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur implication dans le domaine concerné; leur nom et leur affiliation sont présentés dans les pages liminaires du présent document.

Les commentaires des lecteurs externes ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le rapport final.

2. RÉSULTATS

2.1. Description des études repérées

La recherche d'information scientifique a permis de repérer 4 124 publications, parmi lesquelles 85 études primaires et 13 revues systématiques d'études primaires ont été retenues. L'information tirée de ces études a été extraite et présentée aux sections 2.2 à 2.5 de ce rapport. Le nombre d'études retenues sur chacun des sujets abordés est indiqué ci-dessous :

- greffe de cellules souches hématopoïétiques : 9
- anémie aplasique : 1
- anémie hémolytique auto-immune : 1
- maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus : 18
- maladie hémolytique du fœtus : 5
- hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique : 12
- hémophilie : 1
- syndrome d'Evans : 1
- syndrome hémolytique et urémique : 1
- purpura thrombotique thrombocytopenique : 1
- syndrome hémophagocytaire : 1
- thrombopénie immune induite par un virus : 2
- thrombopénie immune aiguë chez l'enfant : 30
- thrombopénie immune chronique chez l'enfant : 2
- thrombopénie immune aiguë chez l'adulte : 3
- thrombopénie immune chronique chez l'adulte : 1
- thrombopénie immune durant la grossesse : 2
- thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale : 2
- innocuité seulement : 3

L'information tirée de 32 GPC, dont 3 GPC nationaux, a également été extraite et présentée dans la section 2.6 de ce rapport. Le nombre de GPC retenus sur chacun des sujets abordés est indiqué ci-dessous :

- greffe de cellules souches hématopoïétiques : 5
- anémie hémolytique auto-immune : 2
- maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus : 4
- hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique : 6
- hémophilie : 2
- purpura post-transfusionnel : 1
- syndrome catastrophique des antiphospholipides : 2
- syndrome d'Evans : 1
- thrombopénie immune induite par un virus : 1
- thrombopénie immune : 7
- thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale : 2

Le processus de sélection des études, sous forme de diagramme de flux, la liste des études exclues et les raisons de leur exclusion (voir l'annexe C) ainsi que les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des différents documents retenus (voir l'annexe D) sont présentés dans les annexes de ce rapport.

2.2. Efficacité des IgIV

2.2.1. Allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétique

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 9 études qui évaluent l'efficacité d'un traitement prophylactique par des IgIV, comparativement à aucun traitement, dans une population de personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques, soit : dans les cas d'autogreffe, 1 ECRA [Wolff *et al.*, 1993] et 1 étude de cohorte rétrospective [Blombery *et al.*, 2011]; dans les cas d'allogreffe, 4 ECRA [Cordonnier *et al.*, 2003; Feinstein *et al.*, 1999; Winston *et al.*, 1993; Sullivan *et al.*, 1990], 3 ECRNA [Ichihara *et al.*, 2011; Schmidt-Hieber *et al.*, 2009; Klaesson *et al.*, 1995] et 1 étude de cohorte rétrospective [Blombery *et al.*, 2011]. Les détails de ces études sont présentés de façon séparée dans les sections suivantes.

2.2.1.1. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Pour évaluer l'efficacité des IgIV dans les cas d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, 1 ECRA a été retenu. Il porte sur 170 patients âgés de plus de 17 ans, atteints de neutropénie et qui ont reçu soit une autogreffe de cellules souches de la moelle osseuse, soit un traitement important par myélosuppresseur à la suite d'une leucémie aiguë ou d'un autre type de cancer [Wolff *et al.*, 1993]. Dans cet ECRA, les résultats obtenus chez les participants recevant pour traitement une dose de 500 mg/kg d'IgIV administrée toutes les semaines ont été comparés à ceux obtenus chez les participants n'ayant reçu aucun traitement. Seulement 8 % des patients de cette étude présentaient une hypogammaglobulinémie. L'étude de cohorte rétrospective également retenue porte sur 240 patients atteints d'un myélome multiple, d'une hypogammaglobulinémie et qui ont reçu une ou plusieurs autogreffes de cellules souches hématopoïétiques [Blombery *et al.*, 2011]. Les patients ont reçu une dose unique de 400 mg/kg d'IgIV à un moment non déterminé durant l'étude et certains d'entre eux ont reçu plus de 2 doses d'IgIV en raison d'infections bactériennes récurrentes.

Les résultats de ces études ne montrent aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement pour ce qui est du nombre total d'infections ($p = 0,59$, $p =$ non significatif (n. s.)) [Blombery *et al.*, 2011; Wolff *et al.*, 1993], du nombre d'infections bactériennes ($p =$ n. s.) ou fongiques ($p =$ n. s.) ou du nombre de décès dûs à une infection ($p =$ n. s.) [Wolff *et al.*, 1993]. Il faut toutefois préciser qu'une antibiothérapie prophylactique orale était permise dans l'ECRA de Wolff et ses collaborateurs [Wolff *et al.*, 1993], alors qu'un traitement prophylactique antifongique et antiviral était systématiquement administré dans l'étude de cohorte rétrospective de Blombery et ses collaborateurs.

Dans l'ECRA de Wolff et ses collaborateurs, l'analyse du nombre moyen de transfusions de plaquettes ne montre pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes. Cependant, une diminution statistiquement significative du taux de survie à la suite du traitement cytotoxique a été observée chez les patients traités par des IgIV, par rapport aux résultats obtenus dans le groupe de patients qui n'ont pas reçu d'IgIV (diminution de 10 %, intervalle de confiance (IC) à 95 % : 1,7 à 18,3; $p = 0,02$). Cette différence pourrait être expliquée, du moins en partie, par une augmentation statistiquement significative du taux de mortalité lié à la toxicité du traitement dans le groupe traité par des IgIV (augmentation de 7,4 %, IC à 95 % : 1,0 à 13,8; $p = 0,03$). Le développement d'une maladie veino-occlusive est la principale cause de mortalité non infectieuse dans le groupe traité par des IgIV (5/82).

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV chez les personnes qui ont reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est jugé modéré (voir le tableau E1 de l'annexe E).

En résumé...

- Selon les documents retenus chez les personnes qui ont reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :
 - Il n'y a aucune différence significative entre le traitement par des IgIV et l'absence de traitement pour ce qui est du taux d'infections (**niveau de preuve modéré**).

Tableau 4 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV en combinaison avec une thérapie prophylactique contre les infections comparativement à une thérapie prophylactique contre les infections lors d'autogreffes de cellules souches hématopoïétiques

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Blombery, 2011, Australie (2000 à 2009)	Étude de cohorte rétrospective (1 site)	Âge médian : 59 ans Sexe : ratio 8 H/1 F	n = 240 (IgIV : 130 Comparateur : 110)	IgIV : 0,4 g/kg avant la greffe; toutefois, 25 patients reçoivent régulièrement des IgIV + 200 mg/jour de fluconazole + 500 mg/jour de valacyclovir Comparateur : 200 mg/jour de fluconazole + 500 mg/jour de valacyclovir	Taux d'infections sanguines	46/130 (35,5 %)	35/110 (31,8 %)	p = 0,59
					Nombre moyen de jours de traitement intraveineux par un agent antimicrobien (étendue)	7 (0 à 28)	6 (0 à 33)	p = 0,046
					Nombre moyen de jours d'hospitalisation (étendue) (Suivi de 30 jours suivant la réinjection de cellules souches)	14 (6 à 38)	13 (8 à 48)	p = 0,16
Wolff, 1993, États-Unis (1990 à 1991)	ECRA ouvert stratifié Multisites	Âge médian : IgIV : 38 Comparateur : 42 Sexe : % Homme IgIV : 52 Comparateur : 50	n = 170 (IgIV : 82 Comparateur : 88)	IgIV : 500 mg/kg par semaine au début du traitement cytotoxique + antibiotique par voie orale (sans autre spécification) Comparateur : Antibiotique par voie orale (sans autre spécification)	Incidence des infections			
					Totales	35/82 (43 %)	39/88 (44 %)	n. s.
					Bactériennes	29/82 (35 %)	30/88 (34 %)	n. s.
					Fongiques	5/82 (6 %)	8/88 (9 %)	n. s.
					Taux de mortalité causée par une infection	4/82 (4,9 %)	2/88 (2,3 %)	n. s.
					Nombre moyen de transfusions de plaquettes par patient	15	10	p = 0,06
					Taux de survie	71/82 (86,6 %)	85/88 (96,6 %)	(1,7 % à 18,3 %) p = 0,02
Taux de mortalité associée à la toxicité du traitement (Suivi tant qu'il y a une neutropénie [étendue de 4 à 91 jours])	7/82 (8,5 %)	1/88 (1,1 %)	(1,0 % à 13,8 %) p = 0,03					

Abréviations : ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; F : femme; H : homme; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; n. s. : non significatif

2.2.1.2. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Comme il a été mentionné précédemment, 4 ECRA [Cordonnier *et al.*, 2003; Feinstein *et al.*, 1999; Winston *et al.*, 1993; Sullivan *et al.*, 1990] et 3 ECRNA [Ichihara *et al.*, 2011; Schmidt-Hieber *et al.*, 2009; Klaesson *et al.*, 1995] ont comparé l'efficacité des IgIV comparativement à aucun traitement chez 621 personnes qui ont reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Parmi ces études, un seul ECRA utilise un placebo dans le groupe comparateur [Cordonnier *et al.*, 2003]. La dose d'IgIV utilisée dans les études est majoritairement de 500 mg/kg, mais elle peut aller de 50 mg/kg à 1 g/kg.

Dans l'ECRA de Sullivan et ses collaborateurs, 369 participants atteints d'un cancer hématologique montraient une séropositivité ou une séronégativité relative à une infection à cytomégalovirus (CMV) et avaient reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [Sullivan *et al.*, 1990]. Dans l'ECRA de Cordonnier et ses collaborateurs, les résultats de 200 participants âgés de plus de 2 ans qui ont reçu une allogreffe de cellules souches HLA (sigle de l'anglais *human leucocyte antigen*, qui se traduit par « antigènes des leucocytes humains ») identique et qui ne présentaient pas d'hypogammaglobulinémie au moment de la répartition aléatoire sont présentés. Les patients ont été répartis de façon aléatoire entre 4 groupes et ils ont reçu soit 1 dose d'IgIV (50 mg/kg, 250 mg/kg ou 500 mg/kg) ou 1 dose de placebo par semaine à partir du jour 7 avant la greffe jusqu'au jour 100 après la greffe [Cordonnier *et al.*, 2003]. L'ECRA de Winston et ses collaborateurs porte sur 51 participants qui présentaient une anémie aplasique ou un cancer hématologique qui a nécessité une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, mais qui ne présentaient aucun signe clinique d'infection à CMV. Les participants à cette étude ont reçu soit un traitement par des IgIV en association avec des produits sanguins CMV négatifs, soit seulement des transfusions de produits sanguins CMV négatifs [Winston *et al.*, 1993]. Aucune information complémentaire sur la durée ou la récurrence du traitement n'est indiquée par les auteurs. L'ECRA de Feinstein et ses collaborateurs présente 241 patients âgés de plus de 20 ans ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques – HLA-identique ou non – à la suite d'un cancer hématologique. Les participants du groupe IgIV ont reçu, dans un premier temps, 1 dose de 500 mg/kg d'IgIV par jour à partir du jour 6 jusqu'au jour 1 avant la greffe, soit un total de 3 g/kg après un traitement de 6 jours. Puis, dans un second temps, ils ont reçu 1 dose d'entretien de 100 mg/kg tous les 3 jours, à partir du 3^e jour jusqu'au 90^e jour après la greffe [Feinstein *et al.*, 1999].

En ce qui concerne la prévention des infections, les résultats d'un ECRA montrent une diminution statistiquement significative de l'incidence des septicémies (risque relatif [RR] = 0,47; p = 0,0022) ou des infections locales (RR = 0,74; p = 0,0029) dans le groupe traité par des IgIV, par rapport aux résultats obtenus dans le groupe ne recevant pas d'IgIV [Sullivan *et al.*, 1990]. Les autres études ne montrent aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement concernant le nombre d'infections [Cordonnier *et al.*, 2003; Feinstein *et al.*, 1999; Winston *et al.*, 1993]. Toutefois, dans l'ECRA de Winston et ses collaborateurs, le taux d'infections virales est

moins élevé dans le groupe ayant reçu des IgIV (33 %) que dans le groupe témoin (63 %), la différence entre les groupes étant statistiquement significative ($p = 0,03$). Il faut mentionner que, contrairement aux autres études retenues, cet ECRA ne permettait pas l'usage concomitant d'un traitement prophylactique antibactérien ou antiviral [Winston *et al.*, 1993].

En ce qui concerne la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte, 2 ECRA montrent une diminution statistiquement significative de l'incidence de la maladie du greffon dans le groupe traité par les IgIV, par rapport aux résultats obtenus dans le groupe qui n'a reçu aucun traitement (RR = 0,61; $p = 0,0056$) [Sullivan *et al.*, 1990] et (RR = 0,42; $p = 0,04$) [Winston *et al.*, 1993], alors que dans les deux autres ECRA, aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0,12$; $p > 0,20$) n'est rapportée [Cordonnier *et al.*, 2003; Feinstein *et al.*, 1999]. Il faut toutefois préciser que les études de Cordonnier et ses collaborateurs et de Winston et ses collaborateurs indiquent aussi l'utilisation d'un traitement de prophylaxie contre la maladie du greffon contre l'hôte (méthotrexate et cyclosporine), alors que les ECRA de Feinstein et ses collaborateurs et de Sullivan et ses collaborateurs ne précisent pas l'usage de traitement de prévention contre cet effet indésirable.

En ce qui concerne l'amélioration de la survie des patients durant une période de 2 à 6 ans, aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les 4 ECRA retenus (n. s., $p = 0,11$, $p = 0,7138$ et $p = 0,79$ respectivement) [Cordonnier *et al.*, 2003; Feinstein *et al.*, 1999; Winston *et al.*, 1993; Sullivan *et al.*, 1990].

Lors de la recherche systématique, 1 revue systématique avec méta-analyse a aussi été retenue. Dans cette revue, Raanani et ses collaborateurs concluent que les IgIV n'apportent aucun avantage sur le plan de la survie ou sur le plan de la prévention d'infection chez des personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques [Raanani *et al.*, 2009b]. De plus, les auteurs précisent que l'usage des IgIV fait augmenter le risque de maladie veino-occlusive, en favorisant toutefois une diminution du taux de pneumonie interstitielle chez ces patients.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV chez les personnes qui ont reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est jugé insuffisant à modéré (voir le tableau E-2 de l'annexe E).

En résumé...

- Selon les documents retenus chez les personnes qui ont reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques :
 - Une diminution statistiquement significative du taux d'infection par différents agents pathogènes est observée avec le traitement par des IgIV comparativement à l'absence de traitement (**niveau de preuve modéré**);
 - Les données ne permettent pas de déterminer l'efficacité des IgIV pour la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte (**niveau de preuve insuffisant**);
 - Il n'y a aucune différence significative avec le traitement par des IgIV comparativement à l'absence de traitement pour ce qui est du taux de survie (**niveau de preuve modéré**).

Tableau 5 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV en combinaison avec une thérapie prophylactique contre les infections et la maladie du greffon contre l'hôte comparativement à une thérapie prophylactique contre les infections et la maladie du greffon contre l'hôte lors d'allogreffes de cellules souches hématopoïétiques

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Comparateur : Aucun traitement (tous les participants à l'étude ont aussi reçu du fluconazole + triméthoprime-sulfaméthoxazole + acyclovir et ganciclovir)								
Schmidt-Hieber, 2009, Allemagne (Période non précisée)	ECRNA (1 seul site)	Âge médian : IgIV : 51,5 ans Comparateur : 50 ans Sexe : IgIV : 28H/16F Comparateur : 25H/10F	n = 79 (IgIV : 44 Comparateur : 35)	IgIV : 500 mg/kg tous les 14 jours + fluconazole + triméthoprime-sulfaméthoxazole + acyclovir et ganciclovir (5 mg/kg) Comparateur : Aucun traitement sauf fluconazole + triméthoprime-sulfaméthoxazole + acyclovir et ganciclovir (5 mg/kg)	Taux d'infection à CMV (Suivi 1 an postgreffe)	19/44 (43 %)	11/35 (31 %)	p = 0,35
Comparateur : Aucun traitement (tous les participants à l'étude ont aussi reçu du méthotrexate)								
Ichihara, 2011, Japon (Période non précisée)	ECRNA (comparé à une cohorte historique) – essai de phase II (1 seul site)	Âge médian : IgIV : 46 ans Comparateur : 43 ans Sexe : IgIV : 62H/44F Comparateur : 34H/32F	n = 172 (IgIV : 106 Comparateur : 66)	IgIV : 5 g par patient par semaine, du jour -7 au jour +98 de la greffe + calcineurine et méthotrexate Comparateur (rétrospectif, période 2004 à 2006) : Aucun traitement sauf calcineurine et méthotrexate	Incidence cumulative d'infection à CMV après 100 jours Niveau médian d'Ig-anti-CMV Taux d'incidence de la maladie du greffon contre l'hôte Taux de survie après 1 an	66 % 0,009 % 50,2 % 62 %	58 % 0,008 % 51,9 % 56 %	p = 0,15 p = 0,82 p = 0,78 p = 0,17
Comparateur : Aucun traitement (tous les participants à l'étude ont aussi reçu : acyclovir, foscavir, ribavérine, amphotéricine B, méthotrexate)								
Klaesson, 1995, Suède (1989 à 1994)	ECRNA (comparé à une cohorte historique) 1 seul site	Âge médian : IgIV : 33 Comparateur : 29 Sexe : IgIV : 62 % H et 38 % F Comparateur : 49 % H et 51 % F	n = 98 (IgIV : 45 Comparateur : 53)	IgIV : 0,5 g/kg toutes les semaines durant les 3 premiers mois post-greffe + acyclovir + foscavir + ribavérine + amphotéricine B + méthotrexate Comparateur : Aucun traitement sauf acyclovir + foscavir + ribavérine + amphotéricine B + méthotrexate	Niveaux d'IgG (mg/ml) Après 1 mois Après 2 mois Après 3 mois Nombre de jours d'hospitalisation après la greffe (± écart-type) Nombre moyen de jours avant le développement de la maladie du greffon contre l'hôte (± écart-type) Stade I Stade II à IV Survie à 2 ans	16,1 17,2 16 43 25 ± 14 55 % 17 % 62 %	8,7 6,9 7,3 42 35 ± 21 40 % 23 % 60 %	p < 0,05 p < 0,001 p < 0,001 n. d. n. s.

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					Taux de mortalité causé par une maladie veino-occlusive	25 %	0 %	p = 0,02
					Taux de patients sans septicémie bactérienne	26/45 (58 %)	26/53 (49 %)	n. s.
					Taux d'infections fongiques	4/45 (9 %)	3/53 (6 %)	n. s.
					Taux d'infections à CMV (virémie)	21/45 (46 %)	9/53 (17 %)	p < 0,01
(Suivi des infections au cours d'une période de 3 mois post-greffe)								
Comparateur : Aucun traitement (tous les participants à l'étude ont aussi reçu : triméthoprine-sulfaméthoxazole et méthotrexate).								
Sullivan, 1990, États-Unis (1986 à 1987)	ECRA stratifié 1 seul site	Âge médian : IgIV : < 20 ans : 66 ≥ 20 ans : 125 Comparateur : < 20 ans : 58 ≥ 20 ans : 133 Sexe : Aucune précision	n = 369 (IgIV : 184 Comparateur : 185)	IgIV : 500 mg/kg toutes les 2 semaines (début 7 jours avant la greffe jusqu'à 90 jours après la greffe) puis 1 dose par mois pendant 9 mois + triméthoprine-sulfaméthoxazole + méthotrexate Comparateur : Aucun traitement sauf triméthoprine-sulfaméthoxazole + méthotrexate	Incidence de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte Incidence cumulative de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte (stade II à IV) chez les patients ≥ 20 ans Nombre d'épisodes de septicémie Gram- Nombre d'épisodes de septicémie Nombre d'épisodes d'infection locale dans tous les organes Incidence cumulative de pneumonie interstitielle chez les patients CMV* Taux de survie après 2 ans Taux estimé de patients nécessitant encore une transfusion de plaquettes après 90 jours (Suivi des infections jusqu'au congé de l'hôpital, temps	87/166 (52,4 %)	99/159 (62,3 %)	RR = 0,61 p = 0,0056 p = 0,0051 RR = 0,38 p = 0,0039 RR = 0,47 p = 0,0022 RR = 0,74 p = 0,0029 p = 0,021 p = 0,79 p = 0,055

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					médian de 99 jours post-greffe)			
Comparateur : Placébo (tous les participants à l'étude ont aussi reçu : méthotrexate, cyclosporine, acyclovir, gancyclovir, foscarnet)								
Cordonnier, 2003, France (1998 à 2000)	ECRA (Multicentrique)	<p>Âge médian : Comparateur : 40 ans IgIV 50 : 39 ans IgIV 250 : 36 ans IgIV 500 : 44 ans</p> <p>Sexe : Comparateur : 30H/20F IgIV 50 : 33H/20F IgIV 250 : 28H/21F IgIV 500 : 27H/21F</p>	n = 200 (IgIV 50 : 53 IgIV 250 : 49 IgIV 500 : 48 Placébo : 50)	<p>IgIV : 50 mg/kg, 250 mg/kg ou 500 mg/kg + méthotrexate (15 mg/m²) + cyclosporine (2 mg/kg) + acyclovir + gancyclovir + foscarnet</p> <p>Comparateur : Placébo + méthotrexate (15 mg/m²) + cyclosporine (2 mg/kg) + acyclovir + gancyclovir + foscarnet</p>	<p>Infection 6 mois après la greffe</p> <p>Nombre d'infections</p> <p>Maladie du greffon contre l'hôte après 6 mois</p> <p>Taux d'occurrence de la maladie veino-occlusive stade III après 6 mois</p> <p>Taux de rechute</p>	<p>IgIV 50 : 49/43 (94 %) IgIV 250 : 42/49 (86 %) IgIV 500 : 45/48 (94 %)</p> <p>IgIV 50 : 131 IgIV 250 : 119 IgIV 500 : 101</p> <p>IgIV 50 : 31/53 (60 %) IgIV 250 : 21/49 (43 %) IgIV 500 : 18/48 (36 %)</p> <p>IgIV 50 : 0/53 (0 %) IgIV 250 : 2/49 (4 %) IgIV 500 : 5/48 (11 %)</p> <p>IgIV 50 : 1/53 (6 %) IgIV 250 : 4/49 (8 %) IgIV 500 : 2/48 (4 %)</p>	<p>45/40 (90 %)</p> <p>111</p> <p>27/50 (54 %)</p> <p>0/50 (0 %)</p> <p>3/50 (6 %)</p>	<p>p > 0,2</p> <p>p > 0,2</p> <p>p = 0,12</p> <p>p = 0,014</p> <p>p > 0,2</p>

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					Taux de mortalité liée au traitement après 6 mois	IgIV 50 : 9/53 (15 %) IgIV 250 : 9/49 (14 %) IgIV 500 : 11/48 (23 %)	10 (16 %)	p > 0,2
					Taux de survie à 600 jours	IgIV : 41/150 (27,3 %)	26/50 (52 %)	n. s.
Comparateur : Produits sanguins CMV négatifs (tous les participants à l'étude ont aussi reçu : méthotrexate et triméthoprim-sulfaméthoxazole)								
Winston, 1993, États-Unis (Période non précisée)	ECRA (1 seul site)	Âge médian : IgIV : 33 ans Comparateur : 30 ans Sexe : IgIV : 9F/18H Comparateur : 10F/14H	n = 51 (IgIV : 24 Comparateur : 27)	IgIV : 1 g/kg IgIV + produit sanguin CMV négatif + méthotrexate + triméthoprim-sulfaméthoxazole Comparateur : Produit sanguin CMV négatif + méthotrexate + triméthoprim-sulfaméthoxazole	Taux d'infection à CMV Taux d'incidence de pneumonie interstitielle idiopathique Taux d'incidence de la maladie du greffon contre l'hôte (stades II à IV) Taux d'infections bactériennes Taux d'infections fongiques Taux d'infections virales Taux de mortalité associée à une infection Taux de survie à 2,5 ans (Période de suivi non précisée concernant les infections)	2/25 (7 %) 3/25 (12 %) 5/25 (20 %) 13/27 (48 %) 3/27 (11 %) 9/27 (33 %) 1/27 (4 %) 11/24 (41 %)	2/23 (9 %) 2/23 (9 %) 11/23 (48 %) 8/24 (33 %) 5/24 (21 %) 15/24 (63 %) 5/24 (21 %) 11/27 (46 %)	n. s. n. s. p = 0,04 p = 0,21 p = 0,28 p = 0,03 p = 0,07 p = 0,7138 *
Comparateur : Aucun traitement (tous les participants à l'étude ont aussi reçu : méthotrexate, cyclosporine, gancyclovir, acyclovir, fluconazole)								
Feinstein, 1999, États-Unis	ECRA ouvert stratifié (1 seul site possiblement)	Âge médian : IgIV : 20-39 ans : 64 40-60 ans : 56 Comparateur : 20-39 ans : 67 40-60 ans : 54	n = 241 IgIV : 120 Comparateur : 121	IgIV : 500 mg/kg par jour pendant 6 jours soit un total de 4 500 mg/kg après un traitement de 6 jours puis dose d'entretien de 100 mg/kg tous les 3 jours pour atteindre une concentration IgG > 17 g/l + méthotrexate et cyclosporine + gancyclovir (5 mg/kg par jour) et	Nombre de patients ayant développé : 0 infection 1 infection 2 infections	32/120 (27 %) 33/120 (28 %) 21/120	31/121 (26 %) 36/121 (30 %) 14/121	

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
				acyclovir (250 mg/m ²) + fluconazole Comparateur : Aucun traitement + méthotrexate et cyclosporine + gancyclovir (5 mg/kg par jour) et acyclovir (250 mg/m ²) + fluconazole	3 à 4 infections ≥ 5 infections Incidence cumulative de la maladie du greffon contre l'hôte (aiguë) Survie à 6 ans (Suivi des infections jusqu'au congé de l'hôpital, temps médian de 99 jours postgreffe)	(28 %) 17/120 (14 %) 17/120 (14 %) 65 % 38 %	(12 %) 26/121 (21 %) 14/121 (11 %) 73 % 49 %	 p > 0,20 p = 0,11

Abréviations : ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; ECRNA : essai clinique à répartition non aléatoire; ET : écart-type; F : femme; H : homme; IC : intervalle de confiance; IgG : immunoglobulines de type G; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; n. d. : données non disponibles; n. s. : non significatif; RR : risque relatif

* valeur de p calculée à partir de https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php

2.2.2. Anémie aplasique

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 1 étude de cohorte rétrospective chinoise, qui compte 61 enfants âgés de 3 à 18 ans atteints d'anémie aplasique sévère ou très sévère. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un traitement prophylactique par des IgIV en concomitance avec une thérapie immunosuppressive (par la cyclosporine A et la globuline antithymocytes), comparativement à une thérapie immunosuppressive seule [Bian *et al.*, 2019]. Dans cette étude, les IgIV ont été administrées à une dose de 1 g/kg/jour pendant 2 jours et ce traitement a été répété tous les mois pendant 6 mois. Chez les enfants, une réponse hématologique 3 mois après le début du traitement a été observée chez 52 % des enfants (16/31) traités par des IgIV associées à une thérapie immunosuppressive, comparativement à 23 % des enfants (7/30) traités par une thérapie immunosuppressive seule ($p = 0,020$). Toutefois, aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant le taux de réponse complète 6 et 12 mois après le début du traitement ($p = 0,161$ et $p = 0,525$, respectivement). Le taux d'infections ($p = 0,003$) et le taux d'infections sévères ($p = 0,008$) étaient significativement plus faibles chez les enfants ayant reçu des IgIV associées à une thérapie immunosuppressive. Toutefois, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes concernant le taux de mortalité associé à une infection ($p = 0,419$).

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour traiter l'anémie aplasique sévère ou très sévère chez l'enfant est jugé faible (voir le tableau E-3 de l'annexe E).

En résumé...

- Selon le document retenu sur le traitement de l'anémie aplasique sévère à très sévère chez l'enfant :
 - Le taux de réponse hématologique est significativement plus élevé après 3 mois dans le groupe ayant reçu le traitement combinant les IgIV et une thérapie immunosuppressive que dans le groupe ayant reçu une thérapie immunosuppressive seule; toutefois, il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes après 6 et 12 mois en ce qui concerne le taux de réponse complète (**niveau de preuve faible**).
 - Les taux d'infections et d'infections sévères sont significativement plus faibles dans le groupe ayant reçu le traitement combinant les IgIV et une thérapie immunosuppressive que dans le groupe ayant reçu une thérapie immunosuppressive seule (**niveau de preuve faible**).
 - Il n'y a aucune différence significative entre le traitement combinant les IgIV et une thérapie immunosuppressive et la thérapie immunosuppressive seule en ce qui concerne le taux de mortalité associé à une infection (**niveau de preuve faible**).

Tableau 6 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV en combinaison avec une thérapie immunosuppressive comparativement à une thérapie immunosuppressive seule pour le traitement de l'anémie aplasique

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV + thérapie immunosuppressive	Thérapie immunosuppressive	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Bian, 2019, Chine (1995 à 2016)	Étude de cohorte rétrospective (1 seul site)	Age moyen : IgIV : 7,6 ans ± 3,9 ans Comparateur : 7,2 ans ± 3,7 ans Sexe : 26F/35M IgIV : 13F/18M Comparateur : 13F/17M	n = 61 (IgIV : 31 Comparateur : 30)	Usage des IgIV comme traitement prophylactique anti-infectieux en concomitance avec une thérapie immunosuppressive (ATG + CSA) IgIV : 1 g/kg/jour, pendant 2 jours consécutifs, répété 1 fois par mois, soit un total de 6 fois + thérapie immunosuppressive Comparateur (thérapie immunosuppressive) : 3 à 5 mg/kg/jour de protéine antithymocyte de lapin (R-ATG), pendant 5 jours consécutifs + 3 à 5 mg/kg/jour de cyclosporine A (CSA), ajustée à un pic de concentration sérique de 150 à 200 µg/l. Le traitement par CSA a été poursuivi pendant une période de 12 mois suivant l'atteinte de la meilleure réponse hématologique, suivi par une réduction très lente. Pour éviter les réactions allergiques, une dose de 30 mg/m ² /jour de méthylprednisolone a été administrée pendant 14 jours consécutifs.	Taux de réponse hématologique			
					3 mois	16/31 (52 %)	7/30 (23 %)	p = 0,020
					6 mois	20/31 (65 %)	14/30 (47 %)	p = 0,161
					12 mois	22/31 (71 %)	19/30 (63 %)	p = 0,525
					Taux d'infections à 6 mois	9/31 (29 %)	20/30 (66,7 %)	p = 0,003
					Taux d'infections sévère à 6 mois	2/31 (6,4 %)	10/30 (33,3 %)	p = 0,008
Taux de mortalité associé à une infection	3/31 (9,7 %)	5/30 (16,7 %)	p = 0,419					

Abréviations : F : sujet de sexe féminin; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; M : sujet de sexe masculin

* Réponse complète (taux de neutrophiles absolu supérieur à $1,5 \times 10^9/l$, niveau d'hémoglobine normal selon l'âge et le sexe et taux de plaquettes supérieur à $150 \times 10^9/l$) ET réponse partielle (ne répond plus aux critères d'anémie aplasique sévère et ne dépend plus de transfusions de plaquettes ou de globules rouges).

2.2.3. Anémie hémolytique auto-immune

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 1 étude de cohorte rétrospective chinoise réalisée chez 45 enfants âgés de 3 mois à 15 ans atteints d'anémie hémolytique auto-immune (AHA). Le temps médian de suivi était de 45 mois (étendue de 16 à 48 mois). Cette étude avait pour objectif de comparer l'efficacité d'un traitement combinant les IgIV et la méthylprednisolone à celle de la méthylprednisolone seule [Fan *et al.*, 2016]. De 1 à 3 doses de 0,4 g/kg à 1 g/kg d'IgIV ont été administrées à des enfants qui présentaient tout type d'AHA (à anticorps chauds ou à anticorps froids; primaire dans 39,7 % des cas et secondaire dans 60,3 % des cas), y compris des patients atteints du syndrome d'Evans (29,4 % des cas). Par contre, aucune analyse distincte d'efficacité des IgIV n'a été effectuée par les auteurs selon le type d'AHA ou selon la présence du syndrome d'Evans. Les résultats de cette étude indiquent que tous les enfants atteints d'AHA qui ont reçu un traitement combinant des IgIV à la méthylprednisolone ou de la méthylprednisolone seule ont eu une rémission complète ($p = 0,664$). Les résultats n'ont montré aucune différence statistiquement significative entre les groupes pour ce qui est du taux de rechute, bien qu'il soit plus faible dans le groupe ayant reçu des IgIV (30,1 % contre 37,5 %; $p = 0,677$).

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV chez les enfants atteints d'AHA est jugé faible (voir le tableau E-4 de l'annexe E).

En résumé...

- Selon le document retenu sur le traitement de l'anémie hémolytique auto-immune chez l'enfant :
 - Il n'y a aucune différence significative entre le traitement combinant les IgIV et la méthylprednisolone et le traitement par la méthylprednisolone seule en ce qui concerne le taux de rémission complète après le traitement et le taux de rechute (**niveau de preuve faible**).

Tableau 7 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV en combinaison avec la méthylprednisolone comparativement à la méthylprednisolone seule pour le traitement de l'anémie hémolytique auto-immune chez l'enfant

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV + méthylprednisolone	Méthylprednisolone	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Fan, 2016, Chine (Période non précisée)	Étude de cohorte rétrospective (Semble être réalisée dans 1 seul site)	Age médian : 16 mois (étendue de 4 mois à 15 ans) Sexe : 28F/40M	n = 68 (IgIV : 22 Comparateur : 46) (Anémie hémolytique auto-immune seulement : 48 Syndrome d'Evans : 20 patients dont le taux de plaquettes est < 100 x 10 ⁹ /l)	Tous les patients sont traités par la méthylprednisolone IgIV : 0,4 à 1 g/kg, 1 à 3 fois + 2 à 5 mg/kg/jour de méthylprednisolone Comparateur : 2 à 5 mg/kg/jour de méthylprednisolone	Taux de rémission complète après le traitement ¹ Taux de rechute Temps de suivi médian : 45 mois (étendue de 16 à 98 mois)	13/13 (100 %) 4/13 (30,1 %)	32/32 (100 %) 12/32 (37,5 %)	p = 0,664* p = 0,677*

Abréviations : IC : intervalle de confiance; F : sujet de sexe féminin; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; M : sujet de sexe masculin

¹ Disparition des symptômes cliniques, retour aux valeurs normales du taux de globules rouges, du niveau d'hémoglobine, du taux de réticulocytes, du niveau de bilirubine et un DAT (sigle de l'anglais *direct antiglobulin test*, qui se traduit par « test direct d'antiglobuline ») négatif

* Valeur de p calculée à partir de https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php

2.2.4. Maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir, au total, 16 études effectuées sur une population atteinte de la maladie hémolytique du nouveau-né et qui comparent un traitement postnatal combinant la photothérapie et les IgIV à la photothérapie seule, à savoir : 12 ECRA [Van Klink *et al.*, 2016; Santos *et al.*, 2013; Elalfy *et al.*, 2011; Smits-Wintjens *et al.*, 2011; Nasser *et al.*, 2006; Miqdad *et al.*, 2004; Tanyer *et al.*, 2001; Pishva *et al.*, 2000; Alpay *et al.*, 1999; Dagoglu *et al.*, 1995; Rübo *et al.*, 1992] et 5 études de cohortes rétrospectives [Al-Alaiyan *et al.*, 2014; Beken *et al.*, 2014; Corvaglia *et al.*, 2012; Demirel *et al.*, 2011; Mukhopadhyay *et al.*, 2003; Voto *et al.*, 1995]. Il faut toutefois préciser qu'une de ces études compare un traitement par les IgIV seul à l'absence de traitement, mais permet l'utilisation de la photothérapie lorsque certaines conditions sont présentes [Pishva *et al.*, 2000]. Cette recherche systématique a aussi permis de retenir 4 études qui comparent un traitement prénatal combinant la transfusion intra-utérine et les IgIV à la transfusion intra-utérine seule lors de grossesses présentant une allo-immunisation sévère au facteur rhésus (Rh), à savoir : 2 ECRA [Deka *et al.*, 2013; Dooren *et al.*, 1994], 1 ECRNA comparé à une cohorte historique [Ulm *et al.*, 1999] et 1 étude de cohortes rétrospectives [Voto *et al.*, 1997]. Les détails de ces études sont présentés de façon distincte dans les sections suivantes.

2.2.4.1. Traitement postnatal (combiné à la photothérapie)

Parmi les études retenues qui comparent le traitement par des IgIV combinées à la photothérapie au traitement par la photothérapie seule, 2 ECRA ont eu recours à un placebo dans le groupe comparateur et ont été conduites en double insu [Santos *et al.*, 2013; Smits-Wintjens *et al.*, 2011]. La majorité de ces études ont été réalisées au Moyen-Orient et les doses d'IgIV utilisées vont de 0,5 g/kg à 2,4 g/kg, une dose de 0,5 g/kg ou de 1,0 g/kg ayant été administrée dans la plupart des études. De plus, ces études ont porté sur des cas de maladie hémolytique du nouveau-né causée uniquement par une incompatibilité Rh (11 études) ou une incompatibilité ABO (3 études), alors que 3 études ne présentaient pas d'analyse distincte des différentes causes de la maladie (population mixte).

Les résultats de ces études sont plutôt partagés. En ce qui concerne le nombre de patients qui ont nécessité une exsanguinotransfusion, aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement n'a été rapportée dans 3 ECRA et 4 études de cohortes rétrospectives [Al-Alaiyan *et al.*, 2014; Beken *et al.*, 2014; Santos *et al.*, 2013; Demirel *et al.*, 2011; Smits-Wintjens *et al.*, 2011; Mukhopadhyay *et al.*, 2003; Pishva *et al.*, 2000], alors qu'une différence statistiquement significative à l'avantage du traitement par des IgIV a été rapportée dans 7 ECRA et 1 étude de cohorte rétrospective, soit des RR allant de 0,135 à 0,364 [Corvaglia *et al.*, 2012; Elalfy *et al.*, 2011; Nasser *et al.*, 2006; Miqdad *et al.*, 2004; Tanyer *et al.*, 2001; Alpay *et al.*, 1999; Dagoglu *et al.*, 1995; Rübo *et al.*, 1992].

Des résultats semblables ont aussi été obtenus en ce qui concerne la durée de la photothérapie. Une durée significativement plus faible de la photothérapie dans le groupe

traité par les IgIV que dans le groupe qui n'en recevait pas (différence de 13,30 à 35,28 heures) a été rapportée dans 5 ECRA [Elalfy *et al.*, 2011; Nasserri *et al.*, 2006; Miqdad *et al.*, 2004; Tanyer *et al.*, 2001; Alpay *et al.*, 1999]. Une diminution du nombre de patients traités par la photothérapie est également rapportée dans un autre ECRA, soit un RR de 0,067 [Pishva *et al.*, 2000]. Par contre, une durée significativement plus élevée de la photothérapie dans le groupe traité par les IgIV, par rapport à celle observée dans le groupe qui n'en recevait pas, est rapportée dans 2 études de cohortes (augmentation de 21,84 à 72 heures) [Beken *et al.*, 2014; Corvaglia *et al.*, 2012], alors qu'aucune différence statistiquement significative ($p = 0,34$ à $0,920$) n'est rapportée dans 4 ECRA [Santos *et al.*, 2013; Smits-Wintjens *et al.*, 2011; Voto *et al.*, 1995; Rübo *et al.*, 1992] et 3 études de cohortes [Al-Alaiyan *et al.*, 2014; Demirel *et al.*, 2011; Mukhopadhyay *et al.*, 2003].

Les résultats sont aussi hétérogènes en ce qui concerne la durée de l'hospitalisation. Une durée significativement plus courte de l'hospitalisation dans le groupe traité par les IgIV, que dans le groupe qui n'en recevait pas a été rapportée dans 4 ECRA (diminution de 23,48 heures à 6 jours) [Elalfy *et al.*, 2011; Nasserri *et al.*, 2006; Alpay *et al.*, 1999; Voto *et al.*, 1995], alors qu'une durée significativement plus longue de l'hospitalisation dans le groupe traité par les IgIV que dans le groupe qui n'en recevait pas est rapportée dans 2 études de cohortes (augmentation de 43,44 à 96 heures) [Beken *et al.*, 2014; Corvaglia *et al.*, 2012]. Enfin, aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée dans 3 ECRA (valeur de p variant de $0,053$ à $0,63$) à ce sujet [Santos *et al.*, 2013; Smits-Wintjens *et al.*, 2011; Miqdad *et al.*, 2004].

En ce qui concerne le nombre de patients nécessitant une transfusion sanguine, aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement n'a été rapportée dans 5 ECRA [Smits-Wintjens *et al.*, 2011; Nasserri *et al.*, 2006; Miqdad *et al.*, 2004; Dagoglu *et al.*, 1995; Rübo *et al.*, 1992] et 3 études de cohortes [Beken *et al.*, 2014; Demirel *et al.*, 2011; Mukhopadhyay *et al.*, 2003], de même qu'en ce qui concerne le nombre moyen de transfusions sanguines administrées par patient dans 1 étude de cohorte [Al-Alaiyan *et al.*, 2014], alors qu'une différence statistiquement significative à l'avantage de la photothérapie seule a été rapportée dans 1 autre étude de cohorte pour ce qui est du nombre moyen de transfusions sanguines administrées par patient, soit 1 transfusion de moins en moyenne ($p = 0,005$) [Corvaglia *et al.*, 2012].

L'étude de Van Klink et ses collaborateurs fait partie d'un groupe à part, celle-ci étant une analyse de suivi de la même cohorte de patients que l'étude de Smits-Wintjens et ses collaborateurs [Van Klink *et al.*, 2016]. Cette étude est la seule à présenter des résultats à plus long terme sur l'efficacité des IgIV dans cette population de patients et ne rapporte aucune différence relativement aux résultats neurodéveloppementaux (pointage cognitif, présence d'un retard léger ou d'un trouble neurodéveloppemental) entre les deux traitements (valeur de p variant de $0,79$ à $1,00$).

Cependant, les résultats présentés ci-dessus montrent une grande hétérogénéité entre les études. Il faut toutefois préciser qu'un élément important de la méthodologie des études semble les diviser en deux groupes distincts : d'un côté, les études où une photothérapie standard à la lumière bleue, sans quantification de l'intensité d'irradiance

sur le patient, est utilisée; de l'autre côté, les études où une photothérapie de haute intensité, soit une irradiance spectrale allant de 12 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ à 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ à plus de 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$, est utilisée [Beken *et al.*, 2014; Santos *et al.*, 2013; Demirel *et al.*, 2011; Smits-Wintjens *et al.*, 2011]. Par ailleurs, les 4 études où une photothérapie de haute intensité a été utilisée n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative à l'avantage des IgIV concernant tous les paramètres cliniques évalués. À ce sujet, une revue intradépartementale effectuée pendant une période de 10 ans semble montrer une corrélation entre l'amélioration de la qualité de la photothérapie (avec l'arrivée de la photothérapie à haute intensité) et la réduction du besoin d'exsanguinotransfusions [Santos *et al.*, 2013]. De plus, l'incidence des exsanguinotransfusions dans l'étude de Santos [2013] est semblable à celle observée dans l'étude de Smits-Wintjens [2011] et plus faible que celle observée dans les ECRA antérieurs. Il est donc peu probable, dans le contexte actuel, que le traitement par les IgIV apporte un avantage clinique additionnel significatif à la photothérapie de haute intensité. Zwiers et ses collaborateurs, dans leur revue systématique publiée récemment, abondent dans le même sens et concluent qu'ils n'ont pas suffisamment confiance dans l'efficacité estimée des IgIV pour faire quelque recommandation que ce soit en faveur de l'usage des IgIV dans le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né [Zwiers *et al.*, 2018].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV comme traitement postnatal de la maladie hémolytique du nouveau-né est jugé modéré relativement à tous les résultats rapportés (voir le tableau E-5 de l'annexe E).

En résumé...

- Selon les documents retenus dans les cas de maladie hémolytique du nouveau-né (traitement postnatal) :
 - Malgré la grande hétérogénéité des études sur le plan des résultats, les études dont le devis est de meilleure qualité ne rapportent aucune différence significative entre le traitement par la photothérapie seule et le traitement combinant les IgIV et la photothérapie pour ce qui est du nombre de patients nécessitant une exsanguinotransfusion et du nombre de patients nécessitant une transfusion sanguine (**niveau de preuve modéré**).
 - Malgré la grande hétérogénéité entre les études sur le plan des résultats, les études dont le devis est de meilleure qualité ne rapportent aucune différence significative entre le traitement par la photothérapie seule et le traitement combinant les IgIV et la photothérapie pour ce qui est de la durée de la photothérapie et la durée de l'hospitalisation (**niveau de preuve modéré**).

Tableau 8 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'un traitement combinant les IgIV et la photothérapie comparativement à une photothérapie seule pour le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né (traitement postnatal)

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nombre total, âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV + photothérapie	Photothérapie	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Alpay, 1999, Turquie (1992 à 1996)	ECRA ouvert (1 seul site)	Âge moyen (± erreur-type) : IgIV : 51,53 ± 3,5 heures Comparateur : 54,33 ± 4,0 heures Sexe : IgIV : 38F/20M Comparateur : 34F/24M Incompatibilité ABO / Rh / ABO + Rh : IgIV : 45 / 9 / 4 Comparateur : 48 / 7 / 3	n = 116 (IgIV : 58 Comparateur : 58)	IgIV : 1 g/kg d'IgIV (dose unique) dès le diagnostic + photothérapie (décrite ci-dessous) Comparateur : Photothérapie classique par 5 lampes bleues spéciales (Philips F20 T12/BB) à une distance de 30 cm au-dessus du patient, de façon continue aussi longtemps que le niveau de bilirubine sérique est supérieur au seuil requis pour commencer une photothérapie. La position relative du corps a été modifiée de façon périodique durant la photothérapie.	Nombre de patients nécessitant une exsanguinotransfusion Nombre d'exsanguinotransfusions Durée de la photothérapie (heures ± erreur-type) Durée de l'hospitalisation (heures ± erreur-type)	8/58 (13,8 %) 11 84,53 ± 3,8 108,55 ± 4,5	22/58 (37,9 %) 29 106,90 ± 5,1 132,03 ± 5,7	p < 0,001 p < 0,001 p < 0,05 p < 0,05
Dagoglu, 1995, Turquie (1992 à 1994)	ECRA ouvert (1 seul site)	Âge gestationnel moyen (± écart-type) : IgIV : 36,1 ± 2,3 semaines Comparateur : 36,1 ± 1,7 semaines Sexe : IgIV : 6F/16M Comparateur : 10F/9M	n = 41 (IgIV : 22 Comparateur : 19)	IgIV : 500 mg/kg dès que possible après la naissance (généralement à l'intérieur de 2 heures) + photothérapie (décrite ci-dessous) Comparateur : Photothérapie par la lumière bleue, 420 nm à 460 nm, effectuée lorsque les niveaux de bilirubine étaient supérieurs aux courbes pertinentes de Oski et Naiman	Nombre de patients nécessitant une exsanguinotransfusion Nombre d'exsanguinotransfusions Nombre de patients nécessitant une transfusion sanguine Nombre moyen de transfusions d'érythrocytes par patient après 4 mois de suivi (étendue)	4/22 (18 %) 4 22/22 (100 %) 2,8 (1 à 5)	15/19 (79 %) 20 19/19 (100 %) 2,1 (1 à 3)	RR = 0,230 p < 0,001 p < 0,001 s. o. n. s.
Elalfy, 2011, Égypte (Période non précisée)	ECRA ouvert (1 seul site)	Âge gestationnel moyen (± écart-type) : IgIV 0,5 g/kg : 38,48 ± 0,71 semaines IgIV 1 g/kg : 38,53 ± 0,74 semaines Comparateur : 38,70 ± 0,86 semaines Sexe : IgIV 0,5 g/kg : 12F et 13M IgIV 1 g/kg : 7 F et 8M Comparateur : 24 F et 26M	n = 90 (IgIV 0,5 g/kg : 25 IgIV 1 g/kg : 15 Comparateur : 50)	IgIV : Dose unique de 0,5 g/kg ou 1 g/kg 12 heures après la naissance + photothérapie (décrite ci-dessous) Comparateur : Pendant la photothérapie, les bébés étaient placés nus sur une couverture de fibre optique, en couvrant les yeux et les parties génitales, à une distance de 30 à 40 cm d'une source de lumière	Nombre de patients nécessitant une exsanguinotransfusion Nombre d'exsanguinotransfusions	0,5 g : 2/25 (8 %) 1,0 g : 0/15 (0 %) 0,5 g : 2/25 (8 %) 1,0 g : 0/15 (0 %)	11/50 (22 %) 11/50 (22 %)	RR = 0,227 p = 0,03 0,5 g vs 1,0 g p = 0,52 p = 0,03 0,5 g vs 1,0 g p = 0,52

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nombre total, âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV + photothérapie	Photothérapie	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
				bleue spéciale; 4 lampes ont été utilisées dans un incubateur et la position relative du corps du bébé était changée continuellement. Le commencement et l'arrêt de la photothérapie étaient déterminés en fonction des niveaux de bilirubine sériques, selon les lignes directrices de l'AAP.	Durée de la photothérapie (heures ± écart-type) 0,5 g : 54,72 ± 14,73 1,0 g : 49,60 ± 6,20 Durée de l'hospitalisation (jours ± écart-type) 0,5 g : 3,36 ± 0,86 1,0 g : 3,07 ± 0,26	84 ± 12,12	4,72 ± 0,78	p < 0,0001 0,5 g vs 1,0 g p = 0,2 p < 0,001 0,5 g vs 1,0 g p = 0,32
Miqdad, 2004, Arabie saoudite (Période non précisée)	ECRA ouvert (Nombre de sites non mentionné)	Âge gestationnel moyen (étendue) : IgIV : 38 (36 à 40 semaines) Comparateur : 38 (36 à 40 semaines) Sexe : IgIV : 22F/34M Comparateur : 20F/36M Tous les participants ont une incompatibilité ABO.	n = 112 (IgIV : 56 Comparateur : 56)	IgIV : Dose de 500 mg/kg pendant 4 heures, administrée si les niveaux sériques de bilirubine augmentaient de 8,5 µmol/l/h (0,5 mg/dl/h) ou plus + photothérapie (décrite ci-dessous) Comparateur : La photothérapie était commencée lorsque les niveaux de bilirubine sériques augmentaient à une vitesse de 8,5 µmol/l/h (0,5 mg/dl/h) ou si le niveau total de bilirubine était supérieur à 170 µmol/l/h (10 mg/dl/h), 204 µmol/l/h (12 mg/dl/h) ou 238 µmol/l/h (14 mg/dl/h) à < 12 h, < 18 h ou < 24 h, respectivement, comme l'indiquent Osborn et ses collaborateurs.	Nombre de patients nécessitant une exsanguinotransfusion Durée de la photothérapie (jours ± écart-type) Durée de l'hospitalisation (jours) Nombre de patients nécessitant une transfusion sanguine	4/56 (7,1 %) 3,848 ± 1,206 7,05 0/56 (0 %)	16/56 (28,6 %) 4,402 ± 1,539 7,46 0/56 (0 %)	RR = 0,250 p = 0,007 p = 0,036 p = 0,63 n. d.
Nasseri, 2006, Iran (2003 à 2004)	ECRA ouvert (1 seul site)	Âge postnatal moyen (± écart-type) : IgIV : 22,76 ± 8,8 heures Comparateur : 17,58 ± 9,71 heures Sexe : IgIV : 9F/8M Comparateur : 11F/6M Incompatibilité ABO/Rh : IgIV : 11/6 Comparateur : 10/7	n = 34 (IgIV + photothérapie : 17 photothérapie seule : 17)	IgIV : 500 mg/kg, 2 à 4 heures après l'admission (x 3 doses administrées à 12 heures d'intervalle) + photothérapie (décrite ci-dessous) Comparateur : Photothérapie par lumière bleue à double surface. La photothérapie était commencée dès que le bébé était admis à l'unité de soins intensifs néonataux.	Nombre de patients nécessitant une exsanguinotransfusion Nombre moyen d'exsanguinotransfusions par patient (± écart-type) Durée de la photothérapie (jours ± écart-type) Durée de l'hospitalisation (jours ± écart-type)	3/17 (17,6 %) 0,17 ± 0,39 4,94 ± 0,96 6 ± 1	11/17 (64,7 %) 1,11 ± 0,99 6,41 ± 2,00 7,41 ± 2,09	RR = 0,273 p = 0,005 (-1,46 à -0,41) p = 0,001 (-2,41 à -0,28) p = 0,01 (-2,35 à -0,11) p = 0,07

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nombre total, âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV + photothérapie	Photothérapie	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					Nombre de patients nécessitant une transfusion sanguine Suivi effectué jusqu'à l'âge de 6 semaines	2/17 (11,8 %)	0/17 (0 %)	RR = 5,00 p = 0,48
Pishva, 2000, Iran (1998 à 1999)	ECRA ouvert (2 sites)	Aucune information précise sur les caractéristiques des patients	n = 40 (IgIV : 20 Comparateur : 20)	IgIV : Dose unique de 500 mg/kg pendant les 24 premières heures de vie + photothérapie si nécessaire Comparateur : Photothérapie (sans précision additionnelle)	Nombre de patients nécessitant une exsanguinotransfusion Nombre de patients nécessitant une photothérapie Suivi jusqu'à l'âge de 10 jours	0/20 (0 %) 0/20 (0 %)	0/20 (0 %) 7/20 (35 %)	n. d. RR = 0,067* p = 0,008
Rübo, 1992, Allemagne (1989 à 1990)	ECRA ouvert (Multisites)	Aucune information précise sur les caractéristiques des patients	n = 32 (IgIV : 16 Comparateur : 16)	IgIV : Dose unique de 500 mg/kg dès que l'incompatibilité Rh a été établie + photothérapie (décrite ci-dessous). La dose d'IgIV a été incluse dans le volume total de fluides administré; un volume égal de fluides a donc été administré à chaque enfant. Photothérapie : La photothérapie a été effectuée à l'aide de lampes au quartz ou à lumière bleue. Les enfants ont reçu la photothérapie de façon continue aussi longtemps que les niveaux de bilirubine étaient supérieurs à un niveau se situant à 4 mg/dl sous le seuil d'exsanguinotérapie défini aux fins de cette étude. La position relative du corps a été changée de façon périodique.	Nombre de patients nécessitant une exsanguino-transfusion Durée de la photothérapie (jours ± écart-type) Nombre de patients nécessitant une transfusion sanguine	2/16 (12,5 %) Données non rapportées 2/16 (12,5 %)	11/16 (69 %) Données non rapportées 0/16 (0 %)	RR = 0,182 p = 0,003 Aucune différence SS RR = 5,00 p = 0,287
Santos, 2013, Brésil (Période non précisée)	ECRA à double insu; avec placebo (1 seul site)	Âge gestationnel moyen (± écart-type) : IgIV : 36,5 ± 1,5 semaines Comparateur : 36,1 ± 1,6 semaines Sexe : IgIV : 20F/26M Comparateur : 23F/23M	n = 92 (IgIV : 46 Comparateur : 46)	IgIV : Dose de 500 mg/kg + photothérapie (décrite ci-dessous) Comparateur : Placébo (solution saline) + photothérapie prophylactique de haute intensité (irradiance spectrale > 30 IW/cm ² /nm) débutée dès les premières heures de vie. Cette intensité élevée	Nombre de patients nécessitant une exsanguinotransfusion Durée médiane de la photothérapie (jours (EIQ)) Durée médiane de l'hospitalisation (jours (EIQ))	6/46 (13 %) 4 (3) 6,5 (3,5)	7/46 (15 %) 4,5 (4) 7,5 (6)	RR = 0,857 p = 0,765 p = 0,920 p = 0,053

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nombre total, âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV + photothérapie	Photothérapie	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
				d'irradiance a été obtenu par l'utilisation d'un ou plusieurs appareils. Les appareils de photothérapie utilisés sont équipés de lumières fluorescentes bleues spéciales (Bili-berço, modèle 006/FB, FANEM) dans une lampe halogène (Biliispot, modèle 006/BP, FANEM). L'intensité d'irradiance était vérifié avant le commencement de la photothérapie à l'aide d'un radiomètre (FANEM, modèle 2620; bande de lecture 380 à 530 nm, pic 460 nm). La photothérapie a été commencée durant les premières heures de vie et arrêtée lorsque les niveaux de bilirubine descendaient sous les 10 mg/dl après 2 jours de vie.	Patients suivis pendant la première année de vie			
Smits-Wintjens, 2011, Pays-Bas (Période non précisée)	ECRA à double insu; avec placebo (1 seul site)	Âge gestationnel moyen (± écart-type) : IgIV : 36,7 ± 1,0 semaines Comparateur : 36,5 ± 0,6 semaines Sexe : IgIV : 12F/29M Comparateur : 14F/25M	n = 80 (IgIV : 41 Comparateur : 39)	IgIV : Dose unique de 0,75 g/kg administrée dans les 4 premières heures de vie + photothérapie (décrite ci-dessous) Comparateur : Placebo (solution de glucose par voie intraveineuse à 5 %) + photothérapie commencée directement après la naissance à l'aide d'une lumière blanche d'une intensité de 12 à 20 µW/cm/nm, en combinaison avec une couverture émettant une lumière bleue de 30 µW/cm/nm. Pendant la photothérapie, des fluides additionnels (10 ml/kg) étaient administrés. La photothérapie et les exsanguinotransfusions ont été effectuées selon les dernières lignes directrices de l'American Academy of Pediatrics (AAP).	Nombre de patients nécessitant une exsanguinotransfusion Nombre d'exsanguinotransfusions par patients (étendue) Durée médiane de la photothérapie (jours ± écart-type) Durée médiane de l'hospitalisation (jours ± écart-type) Nombre de patients nécessitant une transfusion sanguine Nombre médian de transfusions sanguines par patient (étendue) Patients suivis pendant les 3 premiers mois de vie	7/41 (17 %) 0 (0 à 2) 4,7 ± 1,8 7 ± 4 34/41 (83 %) 2 (0 à 6)	6/39 (15 %) 0 (0 à 2) 5,1 ± 2,1 7 ± 3 34/39 (87 %) 2 (0 à 6)	RR = 1,110 p = 0,99 p = 0,90 p = 0,34 p = 0,37 RR = 0,951 p = 0,76 p = 0,93

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nombre total, âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV + photothérapie	Photothérapie	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Tanyer, 2001, Turquie (1996 à 1998)	ECRA (répartition dans les groupes de traitement par ordre d'admission) (1 seul site)	Âge moyen (± écart-type) : IgIV (doses multiples) : 2,3± 1,8 jours IgIV (dose unique) : 2,0± 1,6 jours Comparateur : 2,8± 2,0 jours Sexe : 27F/34M Incompatibilité ABO / Rh / sous-groupe / mixte : IgIV (doses multiples) : 11 / 7 / 1 / 1 IgIV (dose unique) : 11 / 6 / 0 / 3 Comparateur : 12 / 5 / 1 / 3	n = 61 (IgIV doses multiples : 20 IgIV dose unique : 20 Comparateur : 21)	IgIV : 500 mg/kg (dose unique ou répétée pendant 3 jours consécutifs) dans les 2 à 4 premières heures après l'admission + photothérapie (décrite ci-dessous) Comparateur : Photothérapie effectuée à l'aide d'une lumière blanche émise par une lampe halogène (Air Shields Micro Lite Phototherapy System), à une distance de 41 cm de l'enfant. La photothérapie était commencée dès que l'enfant était admis à la clinique. La photothérapie était arrêtée en fonction de l'état de l'enfant lorsque la bilirubine avait diminué à un niveau sécuritaire.	Nombre de patients nécessitant une exsanguinotransfusion Durée moyenne de la photothérapie (jours ± écart-type)	3 doses : 0/20 (0 %) 1 dose : 3/20 (15 %) 3 doses : 2,8 ± 1,3 1 dose : 3,7 ± 2,1	7/21 (33,3 %) 4,5 ± 1,8	vs 3 doses : p < 0,01 vs 1 dose : p < 0,05 3 doses vs 1 dose : p < 0,05 vs 3 doses : p < 0,01 vs 1 dose : p < 0,05 3 doses vs 1 dose : p > 0,05
Van Klink, 2016, Pays-Bas (Suivi de l'étude de Smits-Wintjens, 2011) (Période non précisée)	ECRA (étude de suivi des patients inclus dans l'étude de Smits-Wintjens, 2011) (1 seul site)	Âge médian lors du suivi (étendue) : IgIV : 4,0 ans (2,0 à 7,0) Comparateur : 4,1 ans (2,0 à 7,0) Sexe : Aucune précision	n = 66 (IgIV : 34 Comparateur : 32)	IgIV : Dose unique de 0,75 g/kg administrée dans les 4 premières heures de vie + photothérapie Comparateur : Placébo (solution de glucose par voie intraveineuse à 5 %) + photothérapie (Voir Smits-Wintjens, 2011, pour obtenir plus de détails sur la photothérapie.)	Pointage cognitif médian (étendue) Retard léger Trouble neuro-développemental Incidence d'allergies Infections récurrentes (oreilles, nez, gorge)	96 (68 à 118) 6/34 (18 %) 1/34 (3 %) 4/34 (12 %) 7/34 (21 %)	97 (66 à 118) 5/32 (16 %) 1/32 (3 %) 6/32 (19 %) 9/32 (28 %)	p = 0,79 p = 0,83 p = 1,00 p = 0,51 p = 0,48
Voto, 1995, Argentine (Période non précisée)	ECRA ouvert (1 seul site)	Âge gestationnel moyen (± écart-type) : IgIV : 37± 3 semaines Comparateur : 37,5± 2,5 semaines Sexe : Aucune précision	n = 37 (IgIV : 19 Comparateur : 18)	IgIV : 800 mg/kg/jour pendant 3 jours + photothérapie Comparateur : Photothérapie (sans précision additionnelle)	Nombre de patients nécessitant une transfusion sanguine ou une exsanguinotransfusion Durée moyenne de la photothérapie (jours ± écart-type) Durée moyenne de l'hospitalisation (jours ± écart-type)	8/19 (42 %) 6 ± 3 8 ± 3	12/18 (67 %) 6 ± 3 14 ± 10	p < 0,05 p > 0,05 p < 0,05
Al-Alaiyan, 2014, Arabie saoudite	Étude de cohorte rétrospective (1 seul site)	Âge médian/moyen : Aucune précision Sexe :	n = 66 (IgIV : 42 Comparateur : 24)	IgIV : Aucune information sur le traitement (ni sur le moment où il a été administré) + photothérapie	Nombre moyen d'exsanguinotransfusions (± écart-type)	1,4 ± 0,5	1,8 ± 1,3	p = 0,4913

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nombre total, âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV + photothérapie	Photothérapie	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
(2005 à 2010)		IgIV : 20F/22M Comparateur : 11F/13M Niveaux de bilirubine immédiatement après la naissance : IgIV : 102 ± 41,3 Comparateur : 72 ± 32,7 (p = 0,0035)		Comparateur : Photothérapie (sans précision additionnelle, outre qu'ils n'ont pas reçu d'IgIV)	Durée moyenne de la photothérapie (jours ± écart-type) Nombre moyen de transfusions sanguines (± écart-type) Nombre moyen de transfusions sanguines pour une traiter une anémie tardive (± écart-type) Suivi pendant une période de 2 à 3 mois	3,9 ± 2,1 1,3 ± 0,5 1,8 ± 1,0	3,4 ± 1,9 1,3 ± 0,5 1,8 ± 0,7	p = 0,2373 p = 0,8740 p = 0,8472
Beken, 2014, Turquie (2006 à 2011)	Étude de cohorte rétrospective (1 seul site)	Âge moyen à l'admission : IgIV : 1,9 ± 0,9 jours Comparateur : 2,2 ± 1,4 jours Sexe : Aucune précision	n = 117 (IgIV : 71 Comparateur : 46)	IgIV : 1 g/kg + photothérapie (décrite ci-dessous) Comparateur : Photothérapie administrée à l'aide de systèmes à diodes électroluminescentes (Natus Medical Inc., intensité de 30 µW/cm ² /nm, spectre de 450 à 470). Chaque patient a reçu un traitement de photothérapie tôt après son admission à l'unité de soins intensifs néonataux, peu importe s'il recevait un traitement par IgIV. La photothérapie était arrêtée lorsque la bilirubine diminuait à un niveau sécuritaire défini par les critères de l'AAP.	Nombre de patients qui ont reçu une exsanguinotransfusion Durée moyenne de la photothérapie (jours ± écart-type) Durée moyenne de l'hospitalisation (jours ± écart-type) Nombre de patients qui ont reçu une transfusion sanguine	0/71 (0 %) 3,18 ± 1,3 (1 dose : 2,73 ± 1,1 2 doses : 4,0 ± 1,5) 5,34 ± 2,2 1/71 (1,4 %)	0/46 (0 %) 2,27 ± 0,7 3,53 ± 1,3 0/46 (0 %)	n. s. p < 0,05 (1 vs 2 doses : p < 0,05) p < 0,05 RR = 1,958* p = 0,679*
Corvaglia, 2012, Italie (1999 à 2009)	Étude de cohorte rétrospective 1 seul site	Âge gestationnel moyen (± écart-type) : IgIV : 35,9 ± 2,2 semaines Comparateur : 35,7 ± 2,1 semaines Sexe : IgIV : 30F/24M Comparateur : 16F/18M	n = 88 (IgIV : 54 Comparateur : 34)	IgIV : Une dose de 0,5 g/kg d'IgIV dans les 4 premières heures de vie, suivie, si nécessaire, d'une 2 ^e dose après 12 heures et d'une 3 ^e dose après 72 heures + photothérapie (décrite ci-dessous). Naissances de 2005 à 2009 Comparateur : Photothérapie (aucune précision additionnelle) Naissances de 1999 à 2002 (cohorte historique)	Nombre de patients qui ont reçu une exsanguinotransfusion Durée moyenne de la photothérapie (jours (étendue)) Durée moyenne de l'hospitalisation (jours (étendue)) Nombre moyen de transfusions sanguines (étendue)	6/54 (11 %) 7 (2 à 18) 10 (3 à 29) 1 (0 à 4)	28/34 (82,3 %) 4 (1 à 11) 6 (3 à 25) 0 (0 à 3)	RR = 0,135 p = 0,0001 p = 0,000 p = 0,000 p = 0,005

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nombre total, âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV + photothérapie	Photothérapie	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					Temps pendant lequel un niveau de bilirubine est maintenu au-dessus du seuil de risque neurologique (heures (étendue))	44,0 (0 à 137)	65 (24 à 150)	p = 0,03
Demirel, 2011, Turquie (2007 à 2010)	Étude de cohorte rétrospective (1 seul site)	Âge gestationnel moyen (semaines ± écart-type) : IgIV (1 dose) : 39,3 ± 0,6 IgIV (2 doses) : 38,6 ± 0,7 Comparateur : 39,1 ± 0,9 Âge lors de l'admission (heures ± écart-type) : IgIV (1 dose) : 23,4 ± 6,9 IgIV (2 doses) : 25,2 ± 13,0 Comparateur : 27,2 ± 11,9 Sexe : 19F/20M	n = 39 (IgIV 1 dose : 15 IgIV 2 doses : 10 Comparateur : 14)	IgIV : 1 dose : 1 g/kg, 1 fois 2 doses : dose de 1 g/kg répétée pendant 2 jours consécutifs + photothérapie (décrite ci-dessous) Comparateur : Photothérapie effectuée à l'aide d'un système à diodes électroluminescentes Neoblu ^{MD} (Natus Medical Inc., intensité : 30 µW/cm ² /nm, spectre 450 à 470). Le système a été disposé à 30 cm de l'enfant traité. L'irradiance a été mesurée toutes les semaines et ajustée si nécessaire. La photothérapie a été commencée immédiatement après l'admission des patients à l'unité de soins intensifs néonataux.	Nombre de patients qui ont reçu une exsanguinotransfusion Durée moyenne de la photothérapie (jours ± écart-type) Nombre de patients qui ont reçu une transfusion sanguine (suspensions d'érythrocytes)	1 dose : 1/15 (6,7 %) 2 doses : 1/10 (10 %) 1 dose : 4,2 ± 0,8 2 doses : 4,5 ± 0,5 1 dose : 1/15 (6,7 %) 2 doses : 3/10 (30 %)	0/14 (0 %) 3,9 ± 0,06 0/14 (0 %)	p = 0,11 1 dose + 2 doses vs comparateur : p = 0,528 p = 0,06 1 dose + 2 doses vs comparateur : p = 0,067 p = 0,049 1 dose + 2 doses vs comparateur : p = 0,277
Mukhopadhyay, 2003, Inde (2000 à 2002)	Étude de cohorte rétrospective (1 seul site)	Âge gestationnel moyen (semaines ± écart-type) : IgIV : 35,75 ± 1,67 Comparateur : 36,85 ± 2,31 Sexe : IgIV : 0F/8M Comparateur : 5F/21M	n = 34 (IgIV : 8 Comparateur : 26)	IgIV : Dose de 1 g/kg répartie en 2 jours + photothérapie (décrite ci-dessous) Comparateur : Photothérapie selon les nomogrammes de Cockingtons	Nombre de patients qui ont reçu une exsanguinotransfusion Durée moyenne de la photothérapie (heures ± écart-type) Nombre de patients qui ont reçu une transfusion sanguine Suivi jusqu'à 1 mois de vie	5/8 (62,5 %) 165 ± 109 3/8 (37,5 %)	23/26 (88,5 %) 119 ± 56 3/26 (11,5 %)	RR = 0,707 p = 0,219* p = 0,29 p = 0,126

Abréviations : ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; EIQ : écart interquartile; F : sujet de sexe féminin; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; n. d. : données non disponibles; nm : nanomètre; n. s. : non significatif; RR : risque relatif; s. o. : sans objet

* RR ou valeur de p calculé à partir de https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php

2.2.4.2. Traitement prénatal (en concomitance avec des transfusions intra-utérines)

Comme il a été mentionné précédemment, 2 ECRA [Deka *et al.*, 2013; Dooren *et al.*, 1994], 1 ECRNA comparé à un groupe historique (étude pilote) [Ulm *et al.*, 1999] et 1 étude de cohorte rétrospective [Voto *et al.*, 1997] ont été retenues pour comparer l'efficacité des IgIV combinées à des transfusions intra-utérines à celle de transfusions intra-utérines seules lors de grossesses présentant une allo-immunisation sévère au facteur Rh. Aucun des 2 ECRA retenus n'a inclus un placebo dans le groupe comparateur ou n'a été conduit en double insu. De plus, la répartition aléatoire n'a pu être rigoureusement suivie dans l'ECRA de Deka et ses collaborateurs, ce qui introduit un risque de biais important dans cette étude. Aucune de ces études n'a été réalisée en Amérique du Nord, mais 2 de ces études ont été réalisées en Europe, alors que 1 étude a été réalisée en Amérique du Sud. La dose d'IgIV administrée au cours de ces études était de 0,5 g/kg à 1,0 g/kg dans 3 études [Deka *et al.*, 2013; Ulm *et al.*, 1999; Voto *et al.*, 1997], alors qu'elle était de seulement environ 85 mg/kg dans 1 étude, soit celle de Dooren et ses collaborateurs [1994]. Au total, les ECRA comptaient 54 participants et les études de cohortes rétrospectives en comptaient 102. Toutes les études retenues utilisaient pour comparateur les transfusions intra-utérines de type intravasculaire.

En ce qui concerne le nombre moyen de transfusions intravasculaires intra-utérines, les résultats sont similaires entre les deux groupes de traitement dans 2 ECRA et 1 étude de cohorte rétrospective [Deka *et al.*, 2013; Ulm *et al.*, 1999; Dooren *et al.*, 1994]. Aucune différence statistiquement significative concernant le nombre de patients ayant reçu plus de 2 transfusions intra-utérines n'a été rapportée dans l'étude de cohorte de Voto et ses collaborateurs (RR = 0,77, IC à 95 % : 0,47 à 1,26).

Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement, qui comptent 10 patients chacun, n'a été rapportée pour ce qui est du taux de mortalité *in utero* dans 1 ECRA (IgIV = 3/10 contre sans IgIV = 1/10) [Dooren *et al.*, 1994] et 1 étude de cohortes (IgIV = 1/13 contre sans IgIV = 2/24) [Ulm *et al.*, 1999]. Par contre, une différence statistiquement significative à l'avantage des IgIV (RR = 0,39, IC à 95 % : 0,18 à 0,85) concernant le taux de mortalité *in utero* a été rapportée dans l'étude de cohorte de Voto et ses collaborateurs [1997].

En ce qui concerne les valeurs de l'hématocrite à la naissance, aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement n'a été rapportée dans 1 ECRA (IC à 95 % : -18,1 à 2,4) [Dooren *et al.*, 1994] et 1 étude de cohorte ($p = 0,98$) [Ulm *et al.*, 1999], alors qu'aucune différence statistiquement significative (RR = 0,65, IC à 95 % : 0,40 à 1,06) concernant le nombre de patients dont les valeurs de l'hématocrite néonatal étaient inférieures à 31 % n'a été rapportée dans 1 étude de cohorte [Voto *et al.*, 1997]. Des valeurs de l'hématocrite significativement plus élevées à la naissance dans le groupe traité par des IgIV ont toutefois été rapportées dans 1 ECRA (augmentation de 11,02 %, $p = 0,003$) [Deka *et al.*, 2013].

Enfin, aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement pour ce qui est du nombre de patients nécessitant, après la naissance, une

exsanguinotransfusion ($p = 0,14$ à $0,318$) ou une transfusion sanguine ($p = 0,318$) n'a été rapportée dans 1 ECRA, 1 ECRNA et 1 étude de cohorte [Ulm *et al.*, 1999; Voto *et al.*, 1997; Dooren *et al.*, 1994]. De même, aucune différence statistiquement significative ($p = 0,72$) entre les deux groupes de traitement n'a été rapportée dans l'ECRNA d'Ulm et ses collaborateurs pour ce qui est du nombre moyen, par patient, de transfusions sanguines administrées [Ulm *et al.*, 1999].

Aux fins du présent rapport, 1 revue systématique sur le sujet a aussi été retenue. Dans cette revue, Wong et ses collaborateurs concluaient toutefois qu'il n'y avait aucune information provenant d'ECRA dans la littérature qui pouvait permettre de conclure sur l'efficacité de l'usage des IgIV pour le traitement prénatal de la maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus [Wong *et al.*, 2013].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement prénatal de la maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus est jugé faible en ce qui a trait à tous les résultats rapportés (voir le tableau E-6 de l'annexe E).

En résumé...

- Selon les documents retenus dans les cas sévères de maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus (traitement prénatal) :
 - Il n'y a aucune différence significative entre le traitement prénatal combinant les IgIV avec la transfusion intra-utérine et la transfusion intra-utérine seule pour ce qui est du nombre de transfusions intra-utérines et des valeurs de l'hématocrite néonatal (**niveau de preuve faible**).
 - Il n'y a aucune différence significative entre le traitement prénatal combinant les IgIV avec la transfusion intra-utérine et la transfusion intra-utérine seule pour ce qui est du nombre de patients nécessitant, après la naissance, une exsanguinotransfusion ou une transfusion sanguine (**niveau de preuve faible**).
 - Les preuves sont insuffisantes pour conclure sur l'efficacité des IgIV en ce qui concerne le taux de mortalité *in utero* (**niveau de preuve insuffisant**).

Tableau 9 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'un traitement combinant les IgIV et les transfusions intravasculaires intra-utérines comparativement aux transfusions intravasculaires intra-utérines seules pour le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus (traitement prénatal)

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV + transfusion intra-utérine	Transfusion intra-utérine	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Dooren, 1994, Pays-Bas (1989 à 1991)	ECRA ouvert (1 seul site)	<u>Âge gestationnel moyen lors de la première transfusion (± écart-type) :</u> IgIV : 26,1 ± 4,3 semaines Comparateur : 25,4 ± 3,6 semaines <u>Sexe :</u> Aucune précision	n = 20 (IgIV : 10 Comparateur : 10)	IgIV : Transfusion intra-utérine directement suivie d'une dose de 85,7 ± 11,6 mg/kg d'IgIV Comparateur : Transfusion intra-utérine intravasculaire de globules rouges	Nombre moyen de transfusions intravasculaires (± écart-type)	2,4 ± 1,5	3 ± 1,3	(-1,9 à 0,7)
					Mortalité <i>in utero</i>	3/10 (30 %)	1/10 (10 %)	(-55 à 14)
					Nombre de patients qui ont reçu une exsanguinotransfusion	6/7 (86 %)	9/9 (100 %)	RR = 0,857* p = 0,318*
					Nombre de patients qui ont reçu une transfusion sanguine	5/5 (100 %)	7/8 (88 %)	RR = 1,143* p = 0,318*
					Niveau moyen d'hémoglobine dans le sang de cordon (mmol/l ± écart-type)	5,8 ± 1,4	7,5 ± 2,1	(-3,7 à 0,3)
					Amélioration de l'hémoglobine (mmol/l ± écart-type) Niveau dans le sang de cordon comparativement au niveau prétransfusion intra-utérine	2,8 ± 2,4	2,7 ± 2,0	(2,3 à 2,5)
					Valeurs moyennes de l'hématocrite dans le sang de cordon (mmol/l ± écart-type)	29,1 ± 8,2	37 ± 10,4	(-18,1 à 2,4)
					Amélioration de l'hématocrite (mmol/l ± écart-type)	15,5 ± 13,3	11,4 ± 9,8	(-8,8 à 16,9)
Deka, 2013, Inde (2010 à 2011)	ECRA ouvert (1 seul site)	<u>Âge gestationnel moyen lors de la 1^{re} transfusion :</u> IgIV : 27,4 ± 4,1 semaines Comparateur : 27,8 ± 2,5 semaines <u>Sexe :</u> Aucune précision	n = 34 (IgIV : 18 Comparateur : 16)	IgIV : 500 mg/kg + transfusions intra-utérines intravasculaires de globules rouges Comparateur : Transfusions intra-utérines intravasculaires de globules rouges	Nombre moyen de transfusions intravasculaires (étendue)	2,1 (1 à 4)	2,29 (1 à 5)	Valeur non calculée
					Nombre moyen de jours entre les transfusions intravasculaires (± écart-type)	26,9 ± 15,6	19,1 ± 13,3	p = 0,065
					Valeurs moyennes de l'hématocrite post-transfusion (% ± écart-type)	43,76 ± 9,00	43,29 ± 11,94	p = 0,84
					Pourcentage moyen de chute de l'hématocrite par jour (± écart-type)	0,72 ± 0,54	1,29 ± 0,95	p = 0,005

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV + transfusion intra-utérine	Transfusion intra-utérine	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					Valeur moyenne de l'hématocrite chez les nouveau-nés (% ± écart-type)	38,27 ± 11,16	27,25 ± 8,73	p = 0,003
Ulm, 1999, Autriche (1996 à 1997)	ECRNa (comparé à une cohorte historique) (1 seul site)	Âge gestationnel moyen lors de la 1^{re} transfusion (IC à 95 %) : IgIV : 25,5 semaines (22,5 à 28,4) Comparateur : 26,7 semaines (24,5 à 29,0) Sexe : Aucune précision	n = 34 (IgIV : 12 Comparateur : 22)	IgIV : Transfusions intra-utérines intravasculaires de globules rouges + 1 g/kg d'IgIV, au moment de la 2 ^e transfusion Une dose 0,5 g/kg d'IgIV a aussi été administrée dans les 2 groupes si la concentration de bilirubine à la naissance dépassait 5 à 7 mg/dl. Comparateur : Transfusion intra-utérine intravasculaire de globules rouges	Nombre moyen de transfusions intravasculaires (IC à 95 %) Pourcentage moyen de chute de l'hématocrite par jour, après la 2^e transfusion intravasculaire (IC à 95 %) Mortalité <i>in utero</i> Valeur moyenne de l'hématocrite à la naissance (% (IC à 95 %)) Taux moyen de bilirubine à la naissance (mg/dl (IC à 95 %)) Nombre de patients qui ont nécessité une exsanguinotransfusion postnatale (IC à 95 %) Nombre moyen de transfusions postnatales (IC à 95 %) Durée moyenne d'hospitalisation à l'unité de soins intensifs néonataux (étendue)	5,9 (3,9 à 7,9) 0,72 (0,38 à 1,07) 1/13 (7,7 %) 30,8 (24,2 à 37,5) 6,7 (5,7 à 7,7) 2/12 (16,7 %) 2,8 (0,9 à 4,8) 7,0 (0 à 63)	4,9 (3,5 à 6,2) 1,45 (0,96 à 1,94) 2/24 (8,3 %) 31,0 (25,7 à 36,3) 7,6 (6,0 à 9,1) 9/22 (40,9 %) 3,2 (1,8 à 4,7) 6,5 (0 à 61)	p = 0,32 p = 0,007 p = 0,946* p = 0,98 p = 0,55 p = 0,14 p = 0,72 p = 0,92
Voto, 1997, Argentine (1991 à 1995)	Étude de cohorte rétrospective (1 seul site)	Âge gestationnel médian lors de la 1^{re} transfusion (étendue) : IgIV : 25,5 semaines (18 à 31) Comparateur : 24 semaines (19 à 25) Sexe : Aucune précision	n = 69 (IgIV : 30 Comparateur : 39)	IgIV : IgIV forte dose (aucune autre précision) avant la 20 ^e semaine, suivie de transfusions intravasculaires à partir de la 20 ^e semaine Comparateur : Transfusions intravasculaires seulement, de la 20 ^e à la 25 ^e semaine	Nombre de fœtus avec hydrops lors de la 1^{re} transfusion Niveau fœtal d'hématocrite < 16 % lors de la 1^{re} transfusion Nombre de patients qui ont reçu plus de 2 transfusions intravasculaires Mortalité <i>in utero</i> Valeur de l'hématocrite néonatal < 31 %	8/30 (26,6 %) 8/20 (40,0 %) 13/30 (43,3 %) 6/30 (20,0 %) 12/21 (50,0 %)	28/38 (73,7 %) 19/29 (65,5 %) 22/39 (56,4 %) 20/30 (51,3 %) 13/17 (76,5 %)	RR = 0,36 (0,19 à 0,67) RR = 0,61 (0,34 à 1,11) RR = 0,77 (0,47 à 1,26) RR = 0,39 (0,18 à 0,85) RR = 0,65 (0,40 à 1,06)

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV + transfusion intra-utérine	Transfusion intra-utérine	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					Nombre de patients qui ont nécessité une exsanguino-transfusion postnatale	10/24 (41,7 %)	10/18 (55,6 %)	RR = 0,75 (0,40 à 1,41)
					Mortalité néonatale	2/24 (8,3 %)	4/19 (21,0 %)	RR = 0,40 (0,08 à 1,94)

Abréviations : ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; ECRNA : essai clinique à répartition non aléatoire; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; RR : risque relatif

* RR ou valeur de p calculé à partir de https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php

2.2.5. Aplasie érythrocytaire associée ou non au parvovirus B19

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter l'aplasie érythrocytaire n'a été retenue.

2.2.6. Hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique (leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple et lymphome non hodgkinien)

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir au total 6 études qui évaluent l'efficacité d'un traitement prophylactique par IgIV comparativement à aucun traitement, dans une population atteinte d'hypogammaglobulinémie associée à un cancer hématologique, à savoir : 5 ECRA [Molica *et al.*, 1996; Boughton *et al.*, 1995; Musto *et al.*, 1995; Chapel *et al.*, 1991; CGSICLL, 1988], et 1 étude de cohorte rétrospective [Paxton *et al.*, 2016]. Parmi ces études, 3 ECRA ont inclus un placebo dans le groupe comparateur et ont été conduites en double insu [Boughton *et al.*, 1995; Chapel *et al.*, 1991; CGSICLL, 1988]. De plus, 3 ECRA ont été réalisés suivant un devis croisé pour tenir compte des variations saisonnières sur les taux d'infection [Molica *et al.*, 1996; Musto *et al.*, 1995; Chapel *et al.*, 1991]. Les IgIV étaient administrées toutes les 3 à 4 semaines pendant une période minimale de 6 mois et à des doses variant de 0,3 g/kg à 0,4 g/kg; 1 étude mentionne toutefois une dose de 18 g à 24 g [Boughton *et al.*, 1995]. Au total, les 5 ECRA comptaient 202 participants et l'étude de cohorte rétrospective, 92 participants.

Les résultats de 2 ECRA montrent une diminution statistiquement significative du nombre total d'infections bactériennes ($p = 0,001$ à $0,01$) [Chapel *et al.*, 1991; CGSICLL, 1988], du nombre d'infections modérées ($p = 0,026$) ou graves ($p = 0,05$) [CGSICLL, 1988] dans le groupe traité par les IgIV, par rapport aux résultats obtenus dans le groupe non traité. Lorsque les infections toutes causes confondues (bactérienne ou virale) sont considérées, les résultats des études montrent également une diminution statistiquement significative du nombre total d'infections ($p = 0,04$) [Boughton *et al.*, 1995], du nombre d'infections graves ($p \leq 0,02$) [Boughton *et al.*, 1995; Musto *et al.*, 1995], du nombre de patients sans infection après 6 mois ($p < 0,01$) ou 12 mois ($p < 0,02$) [Molica *et al.*, 1996] et des symptômes de fièvre ($p < 0,01$) [Paxton *et al.*, 2016] dans le groupe traité par les IgIV. Toutefois, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement pour ce qui est du nombre d'infections virales ou du nombre de patients sans infection dans l'étude du Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia [CGSICLL, 1988].

À la suite de la recherche systématique, 2 revues systématiques ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité des IgIV chez les patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique ou d'un myélome multiple ont été retenues [Raananani *et al.*, 2009a; Liu *et al.*, 2006]. Dans leur revue systématique, Raananani et ses collaborateurs concluent que l'usage des IgIV doit être considéré chez les patients qui présentent une hypogammaglobulinémie ou une infection récurrente associée à une leucémie lymphoïde

chronique ou à un myélome multiple [Raanani *et al.*, 2009a]. De plus, Liu et ses collaborateurs indiquent, dans leur revue systématique, que les IgIV peuvent réduire l'incidence des infections chez des personnes atteintes d'une leucémie lymphoïde chronique, précisant toutefois que la dose optimale n'a pas encore été déterminée [Liu *et al.*, 2006].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV chez les patients atteints d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer est jugé modéré (voir le tableau E-7 de l'annexe E).

En résumé...

- Selon le document retenu chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique (leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple et lymphome non hodgkinien) :
 - Une diminution statistiquement significative du taux d'infections est observée dans le groupe traité par des IgIV, par rapport au taux d'infections obtenu dans le groupe non traité (**niveau de preuve modéré**).

Tableau 10 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à un placebo ou l'absence de traitement, pour la prévention des infections chez des personnes atteintes d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats					
						IgIV		Comparateur		Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
Comparateur : Aucun traitement											
Paxton, 2016, Australie (2009 à 2013)	Étude de cohorte rétrospective (1 seul site)	Âge moyen (± écart-type) : IgIV : 68,2 ± 12 ans Comparateur : 66,7 ± 11 ans Sexe : IgIV : 15F/20H Comparateur : 27F/30H	n = 92 (IgIV : 35 Comparateur : 57)	IgIV : Aucune information Comparateur : Aucun traitement	Cas de fièvre Taux d'hospitalisations dues à une infection, par personne et par année	51 % 0,14		77 % 0,08		p < 0,01	
Molica, 1996, Italie (Période non précisée)	ECRA croisé (5 sites)	Âge médian : 64 ans Sexe : 30H/12F	n = 42	IgIV : 300 mg/kg toutes les 4 semaines pendant une période d'au moins 6 mois Comparateur : Aucun traitement pendant une période de 6 à 12 mois	Nombre de patients sans infection Nombre d'infections bactériennes mineures Nombre d'infections bactériennes majeures	6 mois 20/30 (67 %)	12 mois 13/17 (76 %)	6 mois 9/30 (30 %)	12 mois 6/17 (35 %)	6 mois p < 0,01	12 mois p < 0,02
Musto, 1995, Italie (Période non précisée)	ECRA croisé (1 seul site)	Aucune précision	n = 25 (IgIV : 25 Comparateur : 25)	IgIV : 0,3 g/kg toutes les 4 semaines pendant 6 mois Comparateur : Aucun traitement	Nombre total d'infections graves (par patients-mois total) Nombre total d'infections mineures	10/261 (3,8 %)		30/250 (12 %)		p < 0,002	
Comparateur : Placébo											
Chapel, 1991, États-Unis (Période non précisée)	ECRA croisé à double insu; avec placebo (Possiblement 1 seul centre)	Aucune précision	n = 12 (IgIV : 12 Comparateur : 12)	IgIV : 0,4 g/kg toutes les 3 semaines pendant 1 an Comparateur : Placébo : solution saline	Nombre d'épisodes d'infection bactérienne majeure Nombre total d'épisodes d'infection Nombre de patients sans infection grave	0 23 6		9 22 1		p = 0,001	
Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia (CGSICLL), 1988,	ECRA (Multisites)	Âge médian : IgIV : 66 ans Comparateur : 64,5 ans Sexe : IgIV : 11F/30H Comparateur: 15F/25H	n = 81 (IgIV : 41 Comparateur : 40)	IgIV : 400 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 1 an Comparateur : Placébo : solution de chlorure de sodium injectable (0,9 %)	Nombre total d'infections bactériennes Nombre d'infections bactériennes majeures Nombre d'infections bactériennes modérées	23 8 10		42 11 21		p = 0,01 p = 0,25 p = 0,026	

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Europe et Amérique du Nord (pays non précisés) (Période non précisée)					Nombre total d'infections virales	40	37	p = 0,65
					Nombre de patients n'ayant développé aucune infection	13	11	p = 0,68
Boughton, 1995, Royaume-Uni (Période non précisée)	ECRA	Age médian : 40 à 70 ans IgIV : 61 ans Comparateur : 63 ans Sexe : 16F/26H	n = 42 IgIV : 24 Comparateur : 18	IgIV : 18 g IgIV toutes les 3 semaines (augmentée à 24 g/kg en cas d'échec du traitement) Comparateur : Placébo : 0,6 g d'albumine humaine toutes les 3 semaines (Le traitement des participants a été changé pour un traitement par des IgIV à une dose de 18 g/kg en cas d'échec du traitement.)	Nombre de patients ayant développé 3 infections ou plus (tous types d'infection) Nombre de patients ayant développé 3 infections ou plus (infections graves)	7/24 (29 %) 5/24 (21 %)	11/18 (61 %) 10/18 (56 %)	p = 0,04 p = 0,02

Abréviations : ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; IC : intervalle de confiance; F : femme; H : homme; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; n. s. : non significatif

2.2.7. Hémophilie

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV chez les personnes atteintes d'hémophilie héréditaire n'a été retenue. La recherche systématique de l'information scientifique a toutefois permis de retenir 1 étude qui porte sur 10 personnes atteintes d'un syndrome de von Willebrand acquis (à la suite d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée [GMSI]). Cet essai clinique croisé a comparé l'efficacité des IgIV à celle de la desmopressine et à celle d'un concentré de facteur VIII (FVIII) et de facteur von Willebrand (vWF) pour la prévention ou le traitement de saignements [Federici *et al.*, 1998]. Parmi les participants à cette étude, 8 patients présentaient une GMSI à IgG et 2 patients, une GMSI à Ig de type M (IgM). Étant donné le devis croisé de cette étude, chaque patient était son propre témoin. L'ordre des traitements n'était toutefois pas aléatoire et chaque patient a reçu les différents traitements dans l'ordre suivant, y compris une étape de lavage d'un minimum de 15 jours entre chaque traitement : desmopressine, concentré de FVIII:vWF et IgIV.

En ce qui concerne le temps de saignement, les résultats de cette étude montrent une différence significative entre les groupes de traitement chez les patients atteints d'une GMSI à Ig de type G (IgG), un retour aux valeurs normales du temps de saignement ayant été observée pendant 15 jours pour ce qui est du traitement par des IgIV, comparativement à 1 heure pour ce qui est du traitement par la desmopressine et aucun retour aux valeurs normales pour ce qui est du traitement par le concentré de FVIII:vWF. Dans cette étude, aucun retour aux valeurs normales du temps de saignement n'a été observé pour ce qui est du traitement par les IgIV comparé au traitement par la desmopressine ou par un concentré de FVIII:vWF chez les patients atteints d'une GMSI à IgM.

En ce qui concerne le niveau de FVIII:vWF, les résultats de cette étude montrent également une différence significative à l'avantage des IgIV chez les patients atteints d'une GMSI à IgG, alors qu'un retour aux valeurs normales du niveau de FVIII:vWF a été observée pendant 15 jours pour ce qui est du traitement par des IgIV, comparativement à 4 heures pour ce qui est du traitement par la desmopressine ou par le concentré de FVIII:vWF. Aucun retour aux valeurs normales du niveau de FVIII:vWF n'a été observé dans cette étude pour ce qui est du traitement par les IgIV, comparativement au traitement par la desmopressine ou par un concentré de FVIII:vWF, chez les patients atteints de GMSI à IgM.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV chez les adultes atteints d'un syndrome de von Willebrand acquis est jugé faible (voir le tableau E-8 de l'annexe E).

En résumé...

- Selon les documents retenus chez les adultes atteints du syndrome de von Willebrand acquis (à la suite d'une GMSI à IgG) :
 - Le traitement par les IgIV permet d'obtenir un temps de saignement normalisé pour une période significativement plus longue que celle obtenue par le traitement par la desmopressine ou par un concentré de FVIII:vWF (**niveau de preuve faible**).
 - Le traitement par les IgIV permet d'obtenir un niveau de FVIII:vWF normalisé pour une période significativement plus longue que celle obtenue par le traitement par la desmopressine ou par un concentré de FVIII:vWF (**niveau de preuve faible**).

Tableau 11 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV comparativement à la desmopressine ou à un concentré de FVIII:vWF pour le traitement des saignements chez les patient atteints d'un syndrome de von Willebrand acquis

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Desmopressine ou concentré de FVIII	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Federici, 1998, Italie (1995 à 1998)	Essai clinique croisé 2 sites	Age moyen (étendue) : 53,3 ans (28 à 78) Sexe : 5F/5H	n = 10	IgIV : Dose de 1 g/kg/jour d'IgIV pendant 2 jours (avant la chirurgie) Comparateur : Desmopressine : dose de 0,3 µg/kg ou concentré de FVIII:vWF : dose de 40 U/kg	Temps de saignement chez les patients GMSI IgG (minutes) Temps de saignement chez les patients GMSI IgM (minutes) Niveaux de FVIII:vWF chez les patients GMSI IgM (U/dl) Niveaux de FVIII:vWF chez les patients GMSI IgM (U/dl)	IgIV : 1 jour après la seconde perfusion, retour progressif à des valeurs normales pour atteindre un effet maximal le jour 4 Maintien près des valeurs normales suivi d'un retour aux valeurs préperfusion après 21 jours Desmopressine : Diminution des valeurs pendant 1 heure avant de revenir aux valeurs initiales (prétraitement) Concentré de FVIII:vWF : Diminution des valeurs (sans retour aux valeurs normales) immédiatement après le traitement et retour aux valeurs initiales (prétraitement) après 4 heures IgIV : Diminution modeste des valeurs pendant la première semaine de traitement Retour aux valeurs initiales (préperfusion) après 15 jours Desmopressine : Diminution des valeurs pendant 1 heure et avant de revenir aux valeurs initiales (prétraitement) Concentré de FVIII:vWF : Diminution des valeurs (sans retour aux valeurs normales) immédiatement après le traitement et retour aux valeurs initiales (prétraitement) après 4 heures IgIV : 1 jour après la seconde perfusion, retour progressif à des valeurs normales pour atteindre un effet maximal le jour 4 Les valeurs de FVIII:vWF sont demeurées dans l'intervalle de 35 à 55 U/dl jusqu'au jour 18, suivies d'un retour aux valeurs initiales (préperfusion) après 21 jours. Desmopressine : Augmentation des valeurs après le traitement Retour rapide aux valeurs initiales (prétraitement) 4 heures après le traitement Concentré de FVIII:vWF : Correction transitoire des valeurs 1 heure après le traitement Retour aux valeurs initiales (prétraitement) après 4 heures IgIV : Faible augmentation des valeurs dans la première semaine après le traitement Retour aux valeurs initiales (préinfusion) après 15 jours Desmopressine : Augmentation des valeurs après le traitement Retour rapide aux valeurs initiales (prétraitement) 4 heures après traitement Concentré de FVIII:vWF : Correction transitoire des valeurs 1 heure après le traitement Retour aux valeurs initiales (prétraitement) après 4 heures		

Abréviations : F : femme; FVIII : facteur VIII; GMSI : gammopathie monoclonale de signification indéterminée; H : homme; IC : intervalle de confiance; IgG : immunoglobulines de type G; IgM : immunoglobulines de type M; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; vWF : facteur von Willebrand

2.2.8. Neutropénie auto-immune

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter la neutropénie auto-immune n'a été retenue.

2.2.9. Purpura post-transfusionnel

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter le purpura post-transfusionnel n'a été retenue.

2.2.10. Réaction transfusionnelle hémolytique

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter une réaction transfusionnelle hémolytique n'a été retenue.

2.2.11. Syndrome hyper hémolytique associé à l'anémie falciforme

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter un syndrome hyper hémolytique associé à une anémie falciforme n'a été retenue.

2.2.12. Syndrome catastrophique des antiphospholipides

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter le syndrome catastrophique des antiphospholipides n'a été retenue.

2.2.13. Syndrome d'Evans

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 1 étude de cohorte rétrospective française qui porte sur des enfants âgés de 3 mois à 14 ans atteints du syndrome d'Evans. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un traitement combinant les IgIV et une corticothérapie, comparativement à une corticothérapie seule, dans plus de 32 centres affiliés à la Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique [Blouin *et al.*, 2005]. Les patients atteints du syndrome d'Evans « dans le cadre d'une maladie systémique (lupus) ou d'un déficit immunitaire constitutionnel préalablement connu, d'une infection par le VIH ou survenant après greffe de cellules souches hématopoïétiques » ont été exclus de cette étude [Blouin *et al.*, 2005]. Par contre, aucune précision sur la posologie des traitements administrés n'est fournie dans l'article. Dans cette étude, aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement ($p = 0,52$ à $0,99$) n'a été rapportée en ce qui concerne le taux de réponse au traitement (complète ou complète et partielle).

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour traiter le syndrome d'Evans chez l'enfant est jugé faible (voir le tableau E-9 de l'annexe E).

En résumé...

- Selon le document retenu sur le syndrome d'Evans chez l'enfant :
 - Il n'y a aucune différence significative entre le traitement combinant les IgIV avec la corticothérapie et la corticothérapie seule pour ce qui est du taux de réponse au traitement (**niveau de preuve faible**).

Tableau 12 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'un traitement combinant les IgIV et une corticothérapie, comparativement à une corticothérapie seule, pour le traitement des personnes atteintes du syndrome d'Evans chez l'enfant

Auteur, année, pays (Période couverte)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV + corticothérapie	Corticothérapie	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Blouin, 2005, France (Période non précisée)	Étude de cohorte rétrospective (Multisites)	Age médian (étendue) : 4 ans (3 mois à 14 ans) Sexe : 16F/20M	n = 27 (IgIV : 7 Comparateur : 20)	IgIV : Traitement par IgIV + corticothérapie (aucune précision additionnelle) Comparateur : Corticothérapie (aucune précision additionnelle)	Réponse au traitement initial (à 1 mois)			
					Réponse complète*	4/7 (57 %)	11/20 (55 %)	p = 0,993
					Réponse complète ou partielle**	4/7 (57 %)	14/20 (70 %)	p = 0,519 8

Abréviations : F : sujet de sexe féminin; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; M : sujet de sexe masculin

* Réponse complète : taux d'hémoglobine supérieur à 11 g/dl, taux de plaquettes supérieur à 100 G/l, indépendamment des transfusions pendant au moins 1 mois

** Réponse partielle : taux d'hémoglobine de 8 g/dl à 11 g/dl, sans nécessiter de transfusion ou thrombopénie inférieure à 100 G/l ne nécessitant pas de nouveau traitement

2.2.14. Syndrome hémolytique et urémique

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir seulement 1 étude de cohorte rétrospective qui a évalué, chez 18 enfants atteints d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU), l'efficacité de l'ajout des IgIV au traitement usuel de cette pathologie comparativement au traitement usuel seul [Robson *et al.*, 1991]. Le traitement usuel du SHU utilisé au cours de cette étude consistait en des transfusions de globules rouges lorsque le niveau d'hémoglobine était inférieur ou égal à 5 g/l et en de la dialyse péritonéale chez les participants anuriques ou oliguriques. De plus, une dose unique de 0,4 g/kg d'IgIV a été administrée à certains participants durant la phase active de la maladie, lorsque le taux de plaquettes était inférieur à $100 \times 10^9/l$. Au cours de cette étude, 6 enfants de chaque groupe ont reçu 1 transfusion de globules rouges.

Les résultats de cette étude ne montrent aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement pour ce qui est de la durée de l'hospitalisation ($p = 0,86$) et du nombre moyen de jours en dialyse ($p = 0,99$), d'un taux de plaquettes élevé ($p = 0,82$) ou d'une thrombopénie ($p = 0,13$) [Robson *et al.*, 1991].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement du SHU est jugé faible (voir le tableau E-10 de l'annexe E).

En résumé

- Selon le document retenu sur le traitement du syndrome hémolytique et urémique (SHU) :
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative entre le traitement combinant les IgIV avec le traitement usuel du SHU et le traitement usuel pour ce qui est de la durée de l'hospitalisation et du nombre de jours en dialyse, d'un taux de lymphocytes élevé ou d'une thrombopénie (**niveau de preuve faible**).

Tableau 13 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV combinées au traitement usuel comparativement au traitement usuel seul pour le traitement du syndrome hémolytique et urémique

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV + traitement usuel	Traitement usuel	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Robson, 1991, Canada (1988 à 1989)	Étude de cohorte rétrospective (1 seul site)	Age moyen (± écart moyen) : IgIV : 57,3 ± 19 mois Comparateur : 38,1 ± 7 mois Sexe : IgIV : 5F/4M Comparateur : 4F/5M	n = 18 (IgIV : 9 Comparateur : 9)	IgIV : 400 mg/kg par jour renouvelée au besoin (taux de plaquettes < 100 x 10 ⁹ /l) + traitement usuel (décrit ci-dessous) Comparateur : Traitement usuel qui consiste en des transfusions de globules rouges si le niveau d'hémoglobine est inférieur ou égal à 5 g/l; dialyse péritonéale chez les patients anuriques ou oliguriques	Nombre moyen de jours où le taux de lymphocytes est élevé (± erreur type)	7,8 ± 2,2	8,6 ± 2,2	p = 0,82
					Nombre moyen de jours en dialyse (± erreur type)	11,1 ± 3,4	11,2 ± 2,6	p = 0,99
					Nombre moyen de jours où une thrombopénie est présente (± erreur type)	5,6 ± 0,6	4,1 ± 0,7	p = 0,13
					Nombre moyen de jours d'hospitalisation (± erreur type)	13,6 ± 2,7	14,2 ± 2,7	p = 0,86

Abréviations : IC : intervalle de confiance; F : sujet de sexe féminin; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; M : sujet de sexe masculin

2.2.15. Purpura thrombotique thrombocytopénique

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir seulement 1 étude de cohorte rétrospective qui a comparé, chez 44 participants atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT ou maladie de Moschcovitz), l'efficacité de l'ajout des IgIV au traitement usuel du PTT à l'efficacité du traitement usuel seul [Dervenoulas *et al.*, 2001]. Au cours de cette étude, une dose quotidienne de 0,4 g/kg d'IgIV a été administrée pendant une période de 5 jours à certains participants, alors que le traitement usuel administré à tous les participants consistait en des échanges plasmatiques administrés dès le diagnostic du PTT et jusqu'à ce que le taux de plaquettes soit supérieur à $150 \times 10^9/l$, en plus d'un traitement combinant des stéroïdes (méthylprednisolone suivie de prednisolone) et des agents antiplaquettaires (acide acétylsalicylique et dipirydamole).

Les résultats de cette étude ne montrent aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes pour ce qui est des taux de rémission ($p = 0,977\ 0$), de rechute ($p = 0,821\ 4$), de mortalité ($p = 0,977\ 1$) ou du nombre moyen de transfusions de plasma nécessaire pour conduire à une rémission ($p = 0,874$) [Dervenoulas *et al.*, 2001].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement du PTT est jugé faible (voir le tableau E-11 de l'annexe E).

En résumé...

- Selon le document retenu sur le traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT ou maladie de Moschcovitz) :
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative entre le traitement combinant les IgIV avec le traitement usuel du PTT et le traitement usuel seul, pour ce qui est des taux de rémission, de rechute et de mortalité ou du nombre moyen de transfusions de plasma nécessaire pour conduire à une rémission (**niveau de preuve faible**).

Tableau 14 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV combinées au traitement usuel, comparativement au traitement usuel seul, pour le traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Traitement usuel	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Dervenoulas, 2001, Grèce (1985 à 1998)	Étude de cohorte rétrospective (1 seul site)	Age moyen (± écart-type) : IgIV : 38,6 ± 14,8 ans Comparateur : 39,1 ± 16,3 ans Sexe : IgIV : 20F/9H Comparateur : 9F/6H	n = 44 (IgIV : 29 Comparateur : 15)	IgIV : 400 mg/kg par jour pendant 5 jours + traitement usuel Comparateur : Traitement usuel, qui consiste en des échanges plasmatiques administrés dès le diagnostic du PTT et jusqu'à ce que le taux de plaquettes soit supérieur à 150 x 10 ⁹ /l, en plus d'un traitement combinant des stéroïdes (méthylprednisolone suivie de prednisolone) et des agents antiplaquetaires (acide acétylsalicylique et dipirydamole)	Taux de rémission Taux de mortalité Taux de rechute (24 à 30 mois) Nombre médian de transfusions de plasma par patient (étendue)	27/29 (93,1 %) 2/29 (6,9 %) 5/29 (17,2 %) 5 (3 à 13)	14/15 (93,3 %) 1/15 (6,7 %) 3/15 (20 %) 6 (3 à 9)	p = 0,977 0* p = 0,977 1* p = 0,821 4* p = 0,874

Abréviations : F : femme; H : homme; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse

* Valeur de p calculée à partir de https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php

2.2.16. Syndrome hémophagocytaire (ou syndrome d'activation macrophagique)

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 1 étude de cohorte rétrospective qui avait pour objectif de comparer l'efficacité d'un traitement immunomodulateur combinant les IgIV et la dexaméthasone à l'efficacité d'une immunochimiothérapie combinant l'étoposide, la cyclosporine et la dexaméthasone, chez 40 enfants atteints d'un syndrome d'activation macrophagique secondaire, les cas familiaux étant exclus de l'étude [Rajajee *et al.*, 2014].

Dans cette étude, une dose de 2 g/kg d'IgIV, répartie sur 2 jours, a été administrée en association avec de la dexaméthasone aux participants (10 mg/m² par jour pendant 7 jours puis 6 mg/m² par jour) alors que les doses d'étoposide, de cyclosporine et de dexaméthasone administrées aux participants étaient celles indiquées dans le protocole HLH-2004. Les résultats de cette étude indiquent un taux de réponse légèrement plus élevé chez les patients qui ont reçu des IgIV et de la dexaméthasone (86,4 %) que chez les patients qui ont reçu un traitement combinant l'étoposide, la cyclosporine et la dexaméthasone (83,3 %), mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 1,00$).

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement du syndrome d'activation macrophagique secondaire chez l'enfant est jugé faible (voir le tableau E-12 de l'annexe E).

En résumé...

- Selon le document retenu sur le traitement d'un syndrome d'activation macrophagique secondaire chez l'enfant :
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative entre le traitement immunomodulateur combinant les IgIV et la dexaméthasone et l'immunochimiothérapie combinant l'étoposide, la cyclosporine et la dexaméthasone en qui concerne le taux de réponse au traitement (**niveau de preuve faible**).

Tableau 15 Synthèse des résultats sur l'efficacité d'un traitement combinant les IgIV et la dexaméthasone comparativement en comparaison à un traitement multiple d'immunochimiothérapie pour le traitement du syndrome hémophagocytaire chez l'enfant

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats	Résultats		
						IgIV + dexaméthasone	Protocole HLH-2004	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Rajajee, 2014, Inde (2008 à 2011)	Étude de cohorte rétrospective (1 seul site)	Âge moyen : 4,3 ans Sexe : 18F/22M	n = 34 (IgIV : 22 Comparateur : 12)	IgIV : 1 g/kg par jour pendant 2 jours + dexaméthasone à une dose de 10 mg/m ² par jour pendant 7 jours, puis de 6 mg/m ² par jour Comparateur : Protocole HLH-2004 (étoposide, cyclosporine et dexaméthasone)	Taux de bonne réponse au traitement ¹	19/22 (86,4 %)	10/12 (83,3 %)	p = 1,00

Abréviations : F : sujet de sexe féminin; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; M : sujet de sexe masculin

¹ Une bonne réponse au traitement est définie par une disparition de la fièvre, une amélioration de l'état clinique de l'enfant et un retour à la normale du taux de plaquettes.

2.2.17. Thrombopénie induite par l'héparine

Aucune étude primaire évaluant l'efficacité des IgIV pour traiter la thrombopénie induite par l'héparine n'a été retenue.

2.2.18. Thrombopénie induite par une infection (VIH, VHC)

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 2 ECRA comparant l'efficacité des IgIV à celle d'un placebo ou d'Ig anti-D pour traiter la thrombopénie induite par une infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [Scaradavou *et al.*, 2007; Jahnke *et al.*, 1994].

L'ECRA croisé de Jahnke et ses collaborateurs a porté sur 12 personnes dont le taux de plaquettes était inférieur à $50 \times 10^9/l$ pendant au moins 4 semaines. La dose d'IgIV administrée dans le groupe de traitement était de 2 g/kg, répartie sur 2 jours consécutifs et ce traitement était répété toutes les semaines pendant 4 semaines. Une période de lavage de 4 semaines a été ensuite observée avant d'administrer l'autre traitement aux participants. Les résultats de cette étude montrent une augmentation statistiquement significative du taux de plaquettes dans le groupe traité par des IgIV par rapport au groupe ayant reçu un placebo ($p < 0,00003$) [Jahnke *et al.*, 1994].

L'ECRA croisé de Scaradavou et ses collaborateurs a porté sur 5 adultes et 4 enfants atteints du VIH depuis plus de 5 ans, n'ayant jamais subi de splénectomie, dont le groupe sanguin était Rh positif et le taux de plaquettes était inférieur à $30 \times 10^9/l$ [Scaradavou *et al.*, 2007]. Pendant une période de 3 mois, lorsque le taux de plaquettes des participants était inférieur à $20 \times 10^9/l$ ou $30 \times 10^9/l$, une dose de 1 g/kg d'IgIV ou de $75 \mu g/kg$ d'Ig anti-D leur était administrée. Le traitement n'a toutefois pas été administré plus de 1 fois par semaine. Les résultats de cette étude ne montrent aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement pour ce qui est du taux moyen de plaquettes ($p = 0,07$). Par contre, le nombre de jours moyen pendant lesquels ce taux est maintenu à un niveau adéquat est statistiquement plus faible dans le groupe traité par les IgIV que dans le groupe traité par Ig anti-D (19 contre 41; $p = 0,01$) [Scaradavou *et al.*, 2007].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement de la thrombopénie induite par une infection au VIH est jugé faible (voir le tableau E-13 de l'annexe E).

En résumé...

- Selon les documents retenus sur le traitement de la thrombopénie induite par une infection au VIH :
 - Une augmentation statistiquement significative du taux de plaquettes est observée dans le groupe traité par des IgIV, par rapport au groupe ayant reçu un placebo (**niveau de preuve faible**).
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes pour ce qui est du taux de plaquettes, alors qu'une diminution statistiquement significative du nombre de jours moyen où le taux de plaquettes est maintenu à un niveau adéquat est observée dans le groupe traité par des IgIV, comparativement au groupe traité par des Ig anti-D (**niveau de preuve faible**).

Tableau 16 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV, comparativement à un autre traitement ou à un placebo, pour le traitement d'une thrombopénie induite par une infection au VIH

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Comparateur : Placébo								
Jahnke, 1994, États-Unis (Période non précisée)	ECRA croisé (1 seul site)	Âge : 28 à 47 ans Sexe : 1F/11M	n = 12 7 hommes seulement ont terminé l'étude (IgIV : 12 Comparateur : 12)	IgIV : 1 g/kg par jour pendant 2 jours consécutifs toutes les semaines pendant 4 semaines Placébo : Solution saline	Taux moyen de plaquettes (x 10⁹/l)	180	23	p < 0,00003
Comparateur : Ig anti-D								
Scaradavou, 2007, États-Unis (Période non précisée)	ECRA croisé (1 seul site)	Âge : 5 à 57 ans Sexe : 4F/5M	n = 9 (5 adultes et 4 enfants) IgIV : 9 Comparateur : 9	IgIV : 1 g/kg Ig anti-D : 75 µg/kg Traitements administrés lorsque le taux de plaquettes est < 20 à 30 x 10 ⁹ /l (maximum 1 fois par semaine)	Augmentation moyenne du taux de plaquettes (x 10⁹/l) Durée moyenne de l'effet du traitement (jours)	29 19	77 41	p = 0,07 p = 0,01

Abréviations : ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; F : sujet de sexe féminin; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; M : sujet de sexe masculin

2.2.19. Thrombopénie immune aiguë chez l'enfant

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir au total 27 études effectuées sur l'efficacité des IgIV pour traiter la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant, à savoir : 19 ECRA et 8 études de cohortes rétrospectives. Toutefois, 4 comparateurs différents ont été utilisés dans ces études, à savoir : aucun traitement (observation), prednisone ou prednisolone par voie orale, méthylprednisolone et Ig anti-D. Les détails de ces études sont donc présentés de façon distincte dans les sections suivantes.

2.2.19.1. Efficacité des IgIV comparativement à aucun traitement

Pour comparer l'efficacité des IgIV par rapport à aucun traitement (observation) chez des enfants atteints de thrombopénie immune aiguë, 4 ECRA [Heitink-Polle *et al.*, 2018; Elalfy *et al.*, 2017; Duru *et al.*, 2002; Blanchette *et al.*, 1993] et 1 étude de cohorte rétrospective [Akbayram *et al.*, 2011] ont été retenues. Étant donné la nature de la comparaison entre les traitements, aucun des ECRA retenus n'a inclus un placebo dans le groupe comparateur ou n'a été conduit en double insu. Par ailleurs, tous les ECRA comptaient des participants dont le taux de plaquettes était inférieur à $20 \times 10^9/l$, alors que dans 2 ECRA, les auteurs précisent que les patients qui présentaient des saignements sévères ont été exclus [Heitink-Polle *et al.*, 2018; Elalfy *et al.*, 2017], ces patients nécessitant normalement un traitement pour faire augmenter le nombre de leurs plaquettes. De plus, Akbayram et ses collaborateurs soulignent que 77,6 % des participants de leur étude de cohorte rétrospective affichaient un taux de plaquettes inférieur à $20 \times 10^9/l$ [Akbayram *et al.*, 2011]. Aucune de ces études n'a évalué l'efficacité d'une même dose d'IgIV, celle-ci variant de 0,8 g/kg à 1 g/kg, en dose unique ou répétée pendant 2 jours consécutifs; la dose totale variait donc de 0,8 g/kg à 2 g/kg. Une étude a recruté et analysé les résultats de 200 participants [Heitink-Polle *et al.*, 2018], alors que les autres études retenues ont recruté et analysé les résultats de 33 à 48 participants.

En ce qui concerne les résultats obtenus dans les 3 premiers jours de traitement, 2 ECRA rapportent une augmentation statistiquement significative du nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur ou égal à $20 \times 10^9/l$ après 3 jours de traitement par des IgIV, par rapport à ce qui a été observé dans le groupe n'ayant reçu aucun traitement (RR : 1,60 à 2,19; $p < 0,01$) [Duru *et al.*, 2002; Blanchette *et al.*, 1993]. L'ECRA de Duru et ses collaborateurs montre également une augmentation statistiquement significative du nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur ou égal à $50 \times 10^9/l$ après 3 jours de traitement par des IgIV (RR : 6,92; $p < 0,01$) [Duru *et al.*, 2002]. De plus, une diminution statistiquement significative du nombre médian de jours où le taux de plaquettes était inférieur ou égal à $20 \times 10^9/l$ (3 jours, $p < 0,001$) ou inférieur ou égal à $50 \times 10^9/l$ (14 jours, $p < 0,001$) dans le groupe traité par des IgIV, par rapport au groupe qui n'a reçu aucun traitement, est rapportée dans l'ECRA de Blanchette et ses collaborateurs. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée après 3 jours entre les deux groupes de traitement dans l'étude de cohorte rétrospective d'Elalfy et ses collaborateurs en ce qui a trait au taux de

plaquettes, une tendance à la hausse étant toutefois observée dans le groupe traité par des IgIV ($59 \times 10^9/l$ contre $29 \times 10^9/l$).

En ce qui concerne les résultats obtenus 1 mois après le début du traitement, les études rapportent une augmentation statistiquement significative dans le groupe traité par des IgIV, par rapport au groupe qui n'a reçu aucun traitement, pour ce qui est du nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur ou égal à $30 \times 10^9/l$ (RR : 1,34; $p = 0,001$) [Heitink-Polle *et al.*, 2018], du nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur ou égal à $50 \times 10^9/l$ (RR : 1,67; $p = 0,02$) [Elalfy *et al.*, 2017] et du nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur ou égal à $100 \times 10^9/l$ (RR : 1,56 à 2,00; $p = 0,001$ à 0,03) [Heitink-Polle *et al.*, 2018; Elalfy *et al.*, 2017]. De plus, une augmentation statistiquement significative du taux de plaquettes est observée après 28 jours de traitement dans l'étude d'Elalfy et ses collaborateurs dans le groupe traité par des IgIV, par rapport au groupe qui ne reçoit aucun traitement ($122 \times 10^9/l$ contre $62 \times 10^9/l$; $p < 0,001$). Aucune différence statistiquement significative n'est toutefois rapporté dans l'ECRA de Duru et ses collaborateurs pour ce qui est du nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur ou égal à $20 \times 10^9/l$ ou à $50 \times 10^9/l$ ($p > 0,05$), mais seulement 12 participants de cette étude étaient traités par des IgIV [Duru *et al.*, 2002].

Une augmentation statistiquement significative du nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur ou égal à $100 \times 10^9/l$ est encore observée dans le groupe traité par des IgIV, par rapport au groupe qui ne reçoit aucun traitement, 3 mois après le début du traitement (RR = 1,24; $p = 0,01$) [Heitink-Polle *et al.*, 2018]. Par contre, les études ne rapportent aucune différence statistiquement significative après 6 ou 12 mois pour ce qui est du nombre de patients dont le nombre de plaquettes était supérieur ou égal à $100 \times 10^9/l$ ($p > 0,05$) [Heitink-Polle *et al.*, 2018; Duru *et al.*, 2002]. Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement n'est rapportée dans l'étude rétrospective d'Akbayram et ses collaborateurs pour ce qui est du taux de réponse au traitement ($p > 0,05$), mais la réponse au traitement et la durée du suivi y sont mal définies [Akbayram *et al.*, 2011]. Étant donné que le taux de réponse au traitement est la réciproque du taux de chronicité rapporté dans cette étude, il a été supposé que la réponse au traitement évaluée couvrait une période de 6 mois après le traitement.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV, comparativement à aucun traitement, pour traiter la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant est jugé de faible à élevé (voir le tableau E-14 de l'annexe E).

En résumé...

- Selon les documents retenus sur le traitement de la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant :
 - Le taux de réponse au traitement par des IgIV est significativement plus élevé que celui obtenu sans traitement dans les 3 premiers jours suivant le traitement (**niveau de preuve élevé**) ou 1 mois (**niveau de preuve modéré**) et 3 mois après le traitement (**niveau de preuve faible**).
 - Il n'y a aucune différence significative entre le traitement par des IgIV et l'absence de traitement pour ce qui est du taux de réponse 6 mois ou plus après le traitement (**niveau de preuve modéré**).

Tableau 17 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV, comparativement à aucun traitement (observation), pour le traitement de la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Aucun traitement	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Blanchette, 1993, Canada (Période de 48 mois, aucune précision additionnelle)	ECRA ouvert (Multisites)	Âge médian (étendue) : IgIV : 56 mois (11 à 154) Comparateur : 37 mois (11 à 144) Sexe : 15F/20M	n = 35 (IgIV : 19 Comparateur : 16)	IgIV : 1 g/kg/jour pendant 2 jours Comparateur : Aucun traitement	Taux de réponse après 72 heures (taux de plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$)	93 %	58 %	n. d.
					Nombre médian de jours où le taux de plaquettes est $\leq 20 \times 10^9/l$ (étendue)	1 (1 à 20)	4 (1 à 132)	p < 0,001
					Nombre médian de jours pour atteindre un taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$ (étendue)	2 (1 à 34)	16 (2 à 132)	p < 0,001
Duru, 2002, Turquie (1998 à 2001)	ECRA ouvert (1 seul site)	Âge (étendue) : 6 mois à 15 ans Sexe : 11F/13M	n = 38 (IgIV : 12 Comparateur : 26)	IgIV : 0,8 g/kg/jour pendant 2 jours Comparateur : Aucun traitement	Taux de rémission complète (taux de plaquettes $\geq 150 \times 10^9/l$) après 6 mois	8/12 (67 %)	7/12 (58 %)	n. d.
					Taux de réponse après 3 jours taux de plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$	92 %	42 %	p < 0,01
					taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$	83 %	12 %	p < 0,01
					Taux de réponse après 10 jours taux de plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$	84 %	81 %	p > 0,05
					taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$	75 %	69 %	p > 0,05
					Taux de réponse après 30 jours taux de plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$	83 %	88 %	p > 0,05
					taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$	67 %	81 %	p > 0,05
Elalfy, 2017, Égypte (2015 à 2016)	ECRA ouvert (Multisites)	Âge médian (étendue) : IgIV : 3,92 ans (1 à 16) Comparateur : 4,08 ans (1 à 16) Sexe : 25F/23M	n = 48 (IgIV : 24 Comparateur : 24)	IgIV : 1 g/kg (dose unique) Comparateur : Aucun traitement	Taux de réponse après 28 jours*	20/24 (83,4 %)	12/24 (50 %)	n. d.
					Taux de réponse complète après 28 jours*	16/24 (66,6 %)	8/24 (33,3 %)	n. d.
					Taux moyen de plaquettes ($\times 10^9/l \pm$ écart-type) Après 3 jours	59 \pm 33	29 \pm 32	n. d.
					Après 7 jours	92 \pm 37	52 \pm 27	n. d.
					Après 14 jours	101 \pm 46	61 \pm 46	n. d.
					Après 28 jours	122 \pm 28	62 \pm 38	p < 0,001
					Nombre d'hospitalisations de plus de 24 heures à la suite d'un saignement	6/24 (25 %)	12/24 (50 %)	n. d.
Heitink-Polle, 2018,	ECRA ouvert	Âge médian (étendue) : IgIV : 3,6 ans (0,3 à 16,1)	n = 200	IgIV : 0,8 g/kg (dose unique)	Pourcentage de participants dont le taux de plaquettes est $< 150 \times 10^9/l$ après 6 mois	18/97 (18,6 %)	28/97 (28,9 %)	0,64 (0,38 à 1,08)

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Aucun traitement	Effet (IC à 95 % Valeur de p)
Pays-Bas (2009 à 2015)	(Multisites)	Comparateur : 4,5 ans (0,5 à 16,6) <u>Sexe</u> : 91F/109M	(IgIV : 100 Comparateur : 100)	Comparateur : Aucun traitement	Pourcentage de participants dont le taux de plaquettes est < 100 x 10⁹/l après 12 mois Taux de réponse* Après 1 semaine Après 1 mois Après 3 mois Après 12 mois Taux de réponse complète* Après 1 semaine Après 1 mois Après 3 mois Après 12 mois	10/100 (10 %) 77/99 (77,8 %) 82/99 (82,8 %) 87/99 (87,0 %) 96/100 (96 %)	12/100 (12 %) 40/99 (40,4 %) 61/99 (61,6 %) 77/99 (78,6 %) 96/100 (96 %)	p = 0,09 0,83 (0,38 à 1,84) p = 0,65 1,93 (1,48 à 2,50) p < 0,001 1,34 (1,12 à 1,61) p = 0,001 1,11 (0,97 à 1,26) p = 0,12 1,00 (0,95 à 1,06) p = 1,00 2,99 (2,04 à 4,39) p < 0,001 1,56 (1,18 à 2,06) p = 0,001 1,24 (1,04 à 1,47) p = 0,01 1,02 (0,93 à 1,13) p = 0,65
Akbayram, 2011, Turquie (1995 à 2009)	Étude de cohorte rétrospective 1 seul site	<u>Âge moyen</u> : 76,8 ± 48,1 mois <u>Sexe</u> : 126F/134M 77,6 % des participants affichaient un taux de plaquettes < 20 x 10 ⁹ /l	n = 33 (IgIV : 20 Comparateur : 13)	IgIV : 1 g/kg/jour pendant 2 jours Comparateur : Aucun traitement	Taux de réponse au traitement initial*	15/20 (75 %)	9/13 (69,2 %)	p > 0,05

Abréviations : ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; F : sujet de sexe féminin; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; M : sujet de sexe masculin; n. d. : données non disponibles

2.2.19.2. Efficacité des IgIV comparativement à la prednisone ou à la prednisolone

Pour comparer l'efficacité des IgIV par rapport à la prednisone ou à la prednisolone pour traiter la thrombopénie immunitaire aiguë chez l'enfant, 4 ECRA [Fujisawa *et al.*, 2000; Blanchette *et al.*, 1994; Blanchette *et al.*, 1993; Khalifa *et al.*, 1993] ont été retenus. Étant donné la différence dans les modes d'administration des deux traitements comparés, aucun des ECRA retenus n'a inclus un placebo ou n'a été conduit en double insu. Par ailleurs, les participants aux études affichaient un taux de plaquettes inférieur à $20 \times 10^9/l$ [Blanchette *et al.*, 1994; Blanchette *et al.*, 1993], inférieur à $10 \times 10^9/l$ [Khalifa *et al.*, 1993], inférieur à $10 \times 10^9/l$ ou de $10 \times 10^9/l$ à $29 \times 10^9/l$ en présence d'un purpura accompagné de saignement [Fujisawa *et al.*, 2000]. Les participants recrutés dans l'ECRA de Blanchette et ses collaborateurs [1994] avaient tous un profil sanguin Rh négatif (Rh-). La dose d'IgIV utilisée dans ces études était généralement de 2 g/kg, répartie sur 2 ou 5 jours, mais celle-ci pouvait, dans certains cas, être de 0,8 g/kg à 1 g/kg en injection unique. La dose de prednisone ou de prednisolone utilisée dans les études variait de 1 mg/kg/jour à 4 mg/kg/jour pendant une période de 3 à 4 semaines. Une étude comptait 108 participants [Blanchette *et al.*, 1994], alors que les autres études retenues comptaient de 30 à 61 participants.

En ce qui concerne les résultats obtenus dans les 2 premiers jours de traitement, 1 ECRA montre une augmentation statistiquement significative du taux moyen de plaquettes dans le groupe traité par des IgIV comparativement au groupe traité par la prednisone ($18,4 \times 10^9/l$ contre $7,4 \times 10^9/l$; $p < 0,001$) [Khalifa *et al.*, 1993], alors que 2 ECRA y montrent une diminution statistiquement significative du nombre de jours médian requis pour atteindre un taux de plaquettes supérieur ou égal à $30 \times 10^9/l$ (2 jours contre 3 jours, $p = 0,008$) [Fujisawa *et al.*, 2000] ou supérieur ou égal à $50 \times 10^9/l$ (2 jours contre 4 jours, $p < 0,001$ ou $p = 0,018$) [Fujisawa *et al.*, 2000; Blanchette *et al.*, 1993].

En ce qui concerne les résultats obtenus 3 jours ou plus après le début du traitement, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement pour ce qui est du nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur ou égal à $20 \times 10^9/l$ ou $50 \times 10^9/l$, 3 jours après le début du traitement [Blanchette *et al.*, 1994; Blanchette *et al.*, 1993], ou pour ce qui est du nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur ou égal à $30 \times 10^9/l$ ou $50 \times 10^9/l$, 4 jours après le début du traitement ($p > 0,05$) [Fujisawa *et al.*, 2000]. Par contre, dans l'étude de Khalifa et ses collaborateurs, une augmentation statistiquement significative du taux moyen de plaquettes a été observée dans le groupe traité par des IgIV comparativement au groupe traité par la prednisone, et ce, 3 jours ($50 \times 10^9/l$ contre $10 \times 10^9/l$; $p < 0,001$), 5 jours ($160 \times 10^9/l$ contre $40 \times 10^9/l$; $p < 0,001$) et 14 jours ($210 \times 10^9/l$ contre $80 \times 10^9/l$; $p < 0,001$) après le début du traitement [Khalifa *et al.*, 1993].

Lors de la recherche de littérature sur le sujet, 2 revues systématiques ont également été retenues [Chen *et al.*, 2008; Beck *et al.*, 2005]. Les auteurs de ces deux documents en arrivent aux mêmes conclusions, à savoir que le traitement par des IgIV mène à une

augmentation plus rapide du taux de plaquettes (taux de réponse au traitement 48 heures après le traitement) que le traitement par des corticostéroïdes.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV, comparativement à un traitement par la prednisone ou par la prednisolone, pour le traitement de la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant est jugé modéré (voir le tableau E-15 de l'annexe E).

En résumé...

- Selon les documents retenus sur le traitement de la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant :
 - Le taux de réponse au traitement par des IgIV est significativement plus élevé que celui obtenu lors d'un traitement par la prednisone ou la prednisolone dans les 2 premiers jours après le traitement (**niveau de preuve modéré**).
 - Il n'y a aucune différence significative entre le traitement par des IgIV et le traitement par la prednisone ou la prednisolone pour ce qui est du taux de réponse 3 jours ou plus après le traitement (**niveau de preuve modéré**).

Tableau 18 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV, comparativement à la prednisone ou à la prednisolone, pour le traitement de la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Prednisone ou prednisolone	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Khalifa, 1993, Égypte (1975 à 1992)	ECRA ouvert (1 seul site)	Âge moyen (± écart-type) : 6,3 ± 2,7 ans Sexe : 180F/170M	n = 30 (IgIV : 10 Comparateur : 10)	IgIV : 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours Comparateur : 2 mg/kg/jour de prednisone pendant 4 semaines	Taux moyen de plaquettes (x 10⁹/l ± écart-type) Après 1 jour Après 3 jours Après 5 jours Après 14 jours	18,4 ± 5,1 50 ± 10,7 160 ± 36 210 ± 33	7,4 ± 2,1 10 ± 4,3 40 ± 8,7 80 ± 14,8	p < 0,001 p < 0,001 p < 0,001 p < 0,001
Blanchette, 1993, Canada (Période de 48 mois, aucune précision additionnelle)	ECRA ouvert (Multisites)	Âge médian (étendue) : IgIV : 56 mois (11 à 154) Comparateur : 53 mois (7 à 173) Sexe : 16F/21M	n = 37 (IgIV : 19 Comparateur : 18)	IgIV : 1 g/kg/jour pendant 2 jours Comparateur : 4 mg/kg/jour (jours 1 à 7), 2 mg/kg/jour (jours 8 à 12) et 1 mg/kg/jour (jours 13 à 17) de prednisone, répartie en 3 doses quotidiennes. L'administration de prednisone a été interrompue le jour 21, après une diminution graduelle de la dose.	Taux de réponse* après 72 heures (taux de plaquettes ≥ 20 x 10⁹/l) Nombre médian de jours où le taux de plaquettes est ≤ 20 x 10⁹/l (étendue) Nombre médian de jours pour atteindre un taux de plaquettes ≥ 50 x 10⁹/l (étendue)	93 % 1 (1 à 20) 2 (1 à 34)	79 % 2 (1 à 11) 4 (2 à 13)	n. d. n. s. p < 0,001
Blanchette, 1994, Canada (1988 à 1991)	ECRA ouvert (Multisites : Canada, États-Unis, Suisse)	Âge médian (étendue) : IgIV 1 g : 5,4 ans (1 à 15,1) IgIV 0,8 g : 4,3 ans (1,1 à 17,4) Comparateur : 5,1 ans (0,8 à 16,3) Sexe : 63F/45M	n = 108 (IgIV 1 g : 34 IgIV 0,8 g : 35 Comparateur : 39)	IgIV : 1 g/kg/jour pendant 2 jours ou 0,8 g/kg (dose unique) Comparateur : 4 mg/kg/jour de prednisone, répartie en 3 doses (administration orale)	Taux de réponse après 72 heures (taux de plaquettes ≥ 50 x 10⁹/l) Nombre de jours pour atteindre un taux de plaquettes ≥ 50 x 10⁹/l (moyenne ± écart-type)	IgIV 1 g : 30/34 (88 %) IgIV 0,8 g : 29/35 (83 %) IgIV 1 g : 2,8 ± 2,5 IgIV 0,8 g : 3,4 ± 6,3	28/39 (72 %) 5,5 ± 12,9	vs IgIV 1 g p = 0,08* n. d.
Fujisawa, 2000, Japon (1995 à 1998)	ECRA ouvert Multisites	Âge médian : 4 ans (1 mois à 14 ans) Sexe : 26F/35M	n = 61 (IgIV : 32 Comparateur : 29)	IgIV : 1 g/kg pendant 1 ou 2 jours (jour 0 et jour 4) 2 ^e dose d'IgIV donnée seulement si le taux de plaquettes est < 30 x 10 ⁹ /l Comparateur : 2 mg/kg/jour de prednisolone (dose totale maximale : 60 mg) pendant 2 semaines, puis diminution et arrêt après 21 jours (administration orale)	Nombre médian de jours où le taux de plaquettes est < 30 x 10⁹/l (étendue) Nombre médian de jours avant d'obtenir un taux de plaquettes ≥ 50 x 10⁹/l (étendue) Taux de réponse après 4 jours (taux de plaquettes ≥ 30 x 10⁹/l)	2 (1 à 21) 2 (1 à 24) 30/32 (93,8 %)	3 (1 à 56) 4 (2 à 84) 25/29 (86,2 %)	p = 0,008 p = 0,018 n. s.

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Prednisone ou prednisolone	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					Nombre de patients ayant requis un 2^e traitement hâtif à l'intérieur de 14 jours	1/32 (3,1 %)	1/29 (3,4 %)	n. s.
					Nombre de patients ayant requis un 2^e traitement à l'intérieur de 28 jours	6/32 (18,8 %)	6/29 (20,7 %)	n. s.

Abréviations : ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; F : sujet de sexe féminin; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; M : sujet de sexe masculin; n. d. : données non disponibles; n. s. : non significatif

* valeur de p calculée à partir de https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php

2.2.19.3. Efficacité des IgIV comparativement à la méthylprednisolone

Pour comparer l'efficacité des IgIV par rapport un traitement par la méthylprednisolone administrée par voie intraveineuse (injections standard ou en traitement intermittent cyclique) pour traiter la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant, 9 ECRA [Celik *et al.*, 2013; Erduran *et al.*, 2003; Ancona *et al.*, 2002; Duru *et al.*, 2002; Fujisawa *et al.*, 2000; Rosthoj *et al.*, 1996; Albayrak *et al.*, 1994; Khalifa *et al.*, 1993; Ozsoylu *et al.*, 1993] et 6 études de cohortes rétrospectives [Akbayram *et al.*, 2011; Demircioglu *et al.*, 2009; Baronci *et al.*, 2006; Kumar *et al.*, 2005; Gereige et Barrios, 2000; Hord et Grossman, 1993] ont été retenues. Malgré l'administration par voie intraveineuse des deux traitements à l'étude, aucun des ECRA retenus n'a inclus un placebo dans le groupe comparateur ou n'a été conduit en double insu. Par ailleurs, aucun participant n'a été exclu en raison de la présence d'un saignement ou d'un risque de saignement dans les études retenues. La dose d'IgIV utilisée était, dans la majorité des cas, de 2 g/kg, répartie sur 2 à 5 jours, mais celle-ci variait de 1,2 g/kg à 2,5 g/kg, répartie sur 2 à 5 jours, alors que quelques études utilisaient une dose unique d'IgIV de 0,4 g/kg à 1 g/kg; la dose totale variait donc de 0,4 g/kg à 2,5 g/kg. La dose de méthylprednisolone administrée aux participants du groupe comparateur variait quant à elle de 5 g/kg à 50 mg/kg/jour, répétée sur une période de 3 à 7 jours; la dose totale variait donc de 25 mg/kg à 350 mg/kg. Toutefois, dans 1 étude, la dose était de 2 mg/kg/jour, répétée sur une période de 3 semaines [Celik *et al.*, 2013]. De plus, 2 études ont comparé l'efficacité des IgIV à celle de la méthylprednisolone en injections intermittentes [Fujisawa *et al.*, 2000; Rosthoj *et al.*, 1996]. Dans ces études, la dose de méthylprednisolone administrée était de 30 mg/kg en dose unique ou répétée pendant 3 jours consécutifs. Au total, les 9 ECRA comptaient 413 participants et les 6 études de cohortes, 297 participants.

En ce qui concerne les résultats obtenus dans les 2 premiers jours de traitement, 2 ECRA n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement pour ce qui est du nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur ou égal à $20 \times 10^9/l$, 24 heures ($p = 0,14$) ou 48 heures ($p = 0,20$) après le début du traitement [Ancona *et al.*, 2002], ou pour ce qui est du taux moyen de plaquettes, 24 heures après le début du traitement ($p > 0,05$) [Khalifa *et al.*, 1993]. Toutefois, une augmentation statistiquement significative du nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur ou égal à $50 \times 10^9/l$ a été observée dans le groupe traité par des IgIV, comparativement au groupe traité par la méthylprednisolone, 24 heures (RR : 6,78; $p = 0,0005$) [Ancona *et al.*, 2002] et 36 heures (RR : 4,15; $p < 0,05$) [Hord et Grossman, 1993] après le début du traitement, alors qu'aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes n'a été observée 48 heures après le début du traitement [Ancona *et al.*, 2002]. De plus, une augmentation statistiquement significative du taux moyen de plaquettes a été observée 24 heures après le début du traitement dans le groupe traité par des IgIV, comparativement au groupe traité par la méthylprednisolone ($50 \times 10^9/l$ contre $16 \times 10^9/l$, $p = 0,0001$) [Gereige et Barrios, 2000]. De plus, une autre étude rapporte une augmentation statistiquement significative du nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur ou égal à

20 x 10⁹/l, 48 heures après le début du traitement dans le groupe traité par des IgIV, comparativement au groupe traité par la méthylprednisolone (RR : 1,72; p < 0,05), alors qu'une diminution du nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur à 100 x 10⁹/l a été observée dans le groupe traité par la méthylprednisolone durant la même période (0/22 contre 6/20, p < 0,05) [Erduran *et al.*, 2003]. Enfin, l'ECRA de Fujisawa et ses collaborateurs montre une diminution statistiquement significative dans le groupe traité par des IgIV, comparativement au groupe traité par la méthylprednisolone, pour ce qui est du nombre de jours médian requis pour atteindre un taux de plaquettes supérieur ou égal à 30 x 10⁹/l (2 jours contre 3 jours, p = 0,034), mais dans cette étude, une faible dose de méthylprednisolone, soit 5 mg/kg/jour pendant 5 jours, a été administrée [Fujisawa *et al.*, 2000].

En ce qui concerne les résultats obtenus 3 ou 4 jours après le début du traitement, 8 études ne rapportent aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes de traitement pour ce qui est du taux moyen de plaquettes (p > 0,05) [Khalifa *et al.*, 1993], du nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur ou égal à 20, 30, 50 ou 150 x 10⁹/l [Celik *et al.*, 2013; Erduran *et al.*, 2003; Ancona *et al.*, 2002; Duru *et al.*, 2002; Fujisawa *et al.*, 2000; Hord et Grossman, 1993; Ozsoylu *et al.*, 1993]. Une augmentation statistiquement significative du nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur ou égal à 20 x 10⁹/l a toutefois été observée dans 1 ECRA dans le groupe traité par des IgIV, comparativement au groupe traité par la méthylprednisolone, 72 heures après le début du traitement (RR : 1,28; p = 0,02) [Ancona *et al.*, 2002].

En ce qui concerne les résultats obtenus 1 semaine ou plus après le début du traitement, 10 études ne rapportent aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement pour ce qui est du taux moyen de plaquettes (p > 0,05) [Erduran *et al.*, 2003; Khalifa *et al.*, 1993] ou du nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur ou égal à 20, 30, 50 ou 150 x 10⁹/l [Celik *et al.*, 2013; Erduran *et al.*, 2003; Ancona *et al.*, 2002; Duru *et al.*, 2002; Albayrak *et al.*, 1994; Ozsoylu *et al.*, 1993].

Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative relativement au taux de réponse au traitement (p > 0,05) n'a été rapportée dans 3 études de cohortes rétrospectives, mais la réponse au traitement et la durée du suivi y sont mal définies [Akbayram *et al.*, 2011; Demircioglu *et al.*, 2009; Baronci *et al.*, 2006]. Étant donné que le taux de réponse au traitement est très près de la réciproque du taux de chronicité rapporté dans ces études, il a été supposé que la réponse au traitement évaluée portait sur une période supérieure à 1 semaine après le traitement. De plus, aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement n'a été rapportée dans l'étude de cohorte rétrospective de Kumar et ses collaborateurs pour ce qui est du taux de réponse 7 jours après le début du traitement et du nombre médian de jours pour atteindre un taux de plaquettes supérieur ou égal à 20 x 10⁹/l (p = 0,07) [Kumar *et al.*, 2005]. La posologie des traitements par IgIV et par stéroïdes de même que l'identité du traitement par stéroïdes n'étaient toutefois pas précisées dans cette étude.

Enfin, 2 ECRA ont comparé un traitement par des IgIV à un traitement par la méthylprednisolone administrée par injection intraveineuse (traitement intermittent

cyclique). Une augmentation statistiquement significative du taux de réponse 4 jours après le traitement a été observée dans le groupe traité par des IgIV uniquement dans l'étude de Rosthoj et ses collaborateurs (21/23 contre 10/20, $p = 0,003$) [Rosthoj *et al.*, 1996]. Par contre, aucune différence entre les deux groupes relativement au taux de réponse observé 1 et 7 jours après le traitement ($p = 0,16$) n'a été rapportée dans l'étude de Rosthoj et ses collaborateurs, ni relativement au taux de réponse observé 4 jours après le traitement, dans l'étude de Fujisawa et ses collaborateurs [2000]. Cette dernière rapporte une différence statistiquement significative uniquement en ce qui a trait au nombre de patients nécessitant un deuxième traitement à l'intérieur de 2 semaines après le premier traitement, cette différence étant à l'avantage des IgIV (1/32 contre 8/27, $p = 0,006$).

Lors de la recherche de littérature, 2 revues systématiques ont également été retenues sur le sujet [Chen *et al.*, 2008; Beck *et al.*, 2005]. Leurs auteurs en arrivent aux mêmes conclusions, à savoir que le traitement par des IgIV mène à une augmentation plus rapide du taux de plaquettes (taux de réponse au traitement 48 heures après le traitement) que le traitement par des corticostéroïdes.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV comparativement à la méthylprednisolone, pour le traitement de la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant, est jugé de modéré à élevé (voir le tableau E-16 de l'annexe E).

En résumé...

- Selon les documents retenus sur le traitement de la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant :
 - Le taux de réponse au traitement par des IgIV est significativement plus élevé que le taux de réponse à un traitement par la méthylprednisolone dans les 2 premiers jours après le traitement (**niveau de preuve modéré**).
 - Il n'y a aucune différence significative entre le traitement par des IgIV et le traitement par la méthylprednisolone pour ce qui est du taux de réponse 3 à 4 jours après le traitement (**niveau de preuve modéré**) ou 1 semaine ou plus après le traitement (**niveau de preuve élevé**).

Tableau 19 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV, comparativement à la méthylprednisolone, pour le traitement de la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Méthylprednisolone	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Khalifa, 1993, Égypte (1975 à 1992)	ECRA ouvert (1 seul site)	Âge moyen (± écart-type) : 6,3 ± 2,7 ans Sexe : 180F/170M	n = 20 (IgIV : 10 Comparateur : 10)	IgIV : 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours Comparateur : 10 mg/kg/jour de méthylprednisolone pendant 5 jours	Taux moyen de plaquettes (x 10⁹/l ± écart-type) Après 1 jour Après 3 jours Après 5 jours Après 14 jours	18,4 ± 5,1 50 ± 10,7 160 ± 36 210 ± 33	22,6 ± 5,2 60 ± 12,9 180 ± 27 240 ± 48	n. s. n. s. n. s. n. s.
Ozsoylu, 1993, Turquie (1991 à 1992)	ECRA ouvert (1 seul site)	Âge moyen (étendue) : IgIV : 60,5 mois (2 à 132) Comparateur : 69,8 mois (2 à 108) Sexe : 9F/11M	n = 20 (IgIV : 10 Comparateur : 10)	IgIV : 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours Comparateur : 30 mg/kg/jour de méthylprednisolone pendant 3 jours, suivie de 20 mg/kg/jour de méthylprednisolone pendant 4 jours	Taux de réponse après 3 jours (taux de plaquettes ≥ 50 x 10⁹/l) Taux de rémission complète (taux de plaquettes ≥ 150 x 10⁹/l) Après 3 jours Après 7 jours Après 2 semaines Après 3 mois Après 6 mois	8/10 (80 %) 6/10 (60 %) 9/10 (90 %) 9/10 (90 %) 6/8 (75 %) 6/8 (75 %)	8/10 (80 %) 6/10 (60 %) 8/10 (80 %) 5/10 (50 %) 7/10 (70 %) 9/10 (90 %)	n. d. n. d. n. d. n. d. n. d.
Albayrak, 1994, Turquie (1992 à 1994)	ECRA ouvert (1 seul site)	Âge médian/moyen : non précisé Sexe : 26F/31M	n = 57 (IgIV : 19 Comparateur : 38)	IgIV : 0,5 g/kg pendant 5 jours Comparateur : 30 mg/kg/jour de méthylprednisolone (MP) pendant 7 jours (administration par voie orale) ou 50 mg/kg/jour de méthylprednisolone (MP) pendant 7 jours (administration par voie orale)	Taux de réponse complète (taux de plaquettes ≥ 100 x 10⁹/l) Suivi de 30 jours	15/19 (78,9 %)	MP 30 mg : 14/19 (73,7 %) MP 50 mg : 14/19 (73,7 %)	p > 0,05
Rosthoj, 1996, Danemark (1991 à 1992)	ECRA ouvert (Multisites)	Âge moyen : non précisé Sexe : 23F/20M	n = 43 (IgIV : 23 Comparateur : 20)	IgIV : 1 g/kg (dose unique) Comparateur :	Taux de réponse* Après 2 jours Après 4 jours	17/23 (74 %) 21/23	11/20 (55 %) 10/20	p = 0,16 p = 0,003

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Méthylprednisolone	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
				30 mg/kg de méthylprednisolone en injection intraveineuse traitement intermittent cyclique (dose unique)	Après 7 jours	(91 %) 16/23 (70 %)	(50 %) 10/20 (50 %)	p = 0,16
					Taux de récurrence pendant le suivi	6/23 (26 %)	8/20 (40 %)	p = 0,26
* Taux de plaquettes supérieur à 20 x 10 ⁹ /l le jour 2, éliminant le risque d'hémorragie intracrânienne; taux de plaquettes hémostatique (supérieur à 50 x 10 ⁹ /l) le jour 4; taux de plaquettes normal (supérieur à 150 x 10 ⁹ /l) le jour 7								
Fujisawa, 2000, Japon (1995 à 1998)	ECRA ouvert (Multisites)	Âge médian : 4 ans (1 mois à 14 ans) Sexe : 35F/55M	n = 90 (IgIV : 32 Comparateur : 58)	IgIV : 1g/kg pendant 1 ou 2 jours (jours 0 et 4) 2 ^e dose d'IgIV administrée seulement si le taux de plaquettes est < 30 x 10 ⁹ /l Comparateur : 5 mg/kg/jour de méthylprednisolone par injection intraveineuse (MP IV) pendant 5 jours, ou 30 mg/kg/jour de méthylprednisolone par injections intraveineuses intermittentes (MP IVI), max. : 1000 mg) pendant 3 jours	Nombre médian de jours où le taux de plaquettes est < 30 x 10⁹/l (étendue) Nombre médian de jours avant d'obtenir un taux de plaquettes ≥ 50 x 10⁹/l (étendue) Taux de réponse après 4 jours (taux de plaquettes ≥ 30 x 10⁹/l) Nombre de patients ayant requis un 2^e traitement hâtif à l'intérieur de 14 jours Nombre de patients ayant requis un 2^e traitement à l'intérieur de 28 jours	2 (1 à 21) 2 (1 à 24) 30/32 (93,8 %) 1/32 (3,1 %) 6/32 (18,8 %)	MP IV : 3 (1 à 21) MP IVI : 3 (1 à 21) MP IV : 3 (1 à 42) MP IVI : 3 (1 à 42) MP IV : 24/31 (77,4 %) MP IVI : 21/27 (77,8 %) MP IV : 6/31 (19,4 %) MP IVI : 8/27 (29,6 %) MP IV : 9/31 (29,0 %) MP IVI : 11/27 (40,7 %)	vs MP IV : p = 0,034 vs MP IVI : n. s. vs MP IV : n. s. vs MP IVI : n. s. vs MP IV : n. s. vs MP IVI : p = 0,006 vs MP IV : n. s. vs MP IVI : n. s.
Duru, 2002, Turquie (1998 à 2001)	ECRA ouvert (1 seul site)	Âge (étendue) : 6 mois à 15 ans Sexe : 11F/13M	n = 24 (IgIV : 12 Comparateur : 12)	IgIV : 0,8 g/kg/jour pendant 2 jours Comparateur :	Taux de rémission complète (taux de plaquettes ≥ 150 x 10⁹/l) Taux de réponse après 3 jours taux de plaquettes ≥ 20 x 10 ⁹ /l	8/12 (67 %) 92 %	7/12 (58 %) 92 %	n. d. p > 0,05

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Méthylprednisolone	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
				30 mg/kg/jour de méthylprednisolone pendant 3 jours, suivie de 20 mg/kg/jour de méthylprednisolone pendant 4 jours (administration par voie orale)	taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$	83 %	75 %	p > 0,05
					Taux de réponse après 10 jours taux de plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$	84 %	84 %	p > 0,05
					taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$	75 %	75 %	p > 0,05
					Taux de réponse après 30 jours taux de plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$	83 %	75 %	p > 0,05
					taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$	67 %	67 %	p > 0,05
Ancona, 2002, États-Unis (1994 à 1999)	ECRA ouvert (1 seul site)	Âge moyen (étendue) : 5 ans et 4 mois (6 mois à 15 ans) Sexe : 29F/27M	n = 77 (IgIV : 42 Comparateur : 35)	IgIV : 1 g/kg x 2 doses Comparateur : 30 mg/kg de méthylprednisolone x 3 doses La dernière dose des 2 traitements n'était pas administrée si le taux de plaquettes était $\geq 50 \times 10^9/l$	Taux de réponse après 24 heures taux de plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$	23/42 (55 %)	13/35 (37 %)	n. d.
					taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$	26/42 (61 %)	3/35 (9 %)	n. d.
					Taux de réponse après 48 heures taux de plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$	30/42 (71 %)	20/35 (57 %)	n. d.
					taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$	9/42 (21 %)	10/35 (28 %)	n. d.
					Taux de réponse après 72 heures taux de plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$	40/42 (95 %)	26/35 (74 %)	n. d.
					taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$	33/42 (79 %)	24/35 (69 %)	n. d.
					Taux de réponse après 28 jours taux de plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$	30/33 (92 %)	21/24 (88 %)	n. d.
					taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$	29/33 (88 %)	19/24 (79 %)	n. d.
Erduran, 2003, Turquie (Période non précisée)	ECRA ouvert (1 seul site)	Âge : 1 à 13 ans Sexe : 24F/18M	n = 42 (IgIV : 22 Comparateur : 20)	IgIV : 1 g/kg/jour pendant 2 jours Comparateur : 30 mg/kg/jour de méthylprednisolone pendant 3 jours, suivie de 20 mg/kg/jour de méthylprednisolone pendant 4 jours (administration orale)	Taux de réponse complète après 2 jours (taux de plaquettes > 100 x 10⁹/l)	0/22 (0 %)	6/20 (30 %)	p < 0,05
					Taux de réponse (taux de plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$) Après 2 jours	19/22 (86 %)	10/20 (50 %)	p < 0,05
					Après 4 jours	21/22 (95 %)	19/20 (95 %)	p > 0,05
					Après 14 jours	20/22 (91 %)	19/20 (95 %)	p > 0,05

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Méthylprednisolone	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					Nombre moyen de plaquettes (x 10⁹/l ± écart-type) Après 30 jours Après 180 jours	209 (102 à 478) 282 (118 à 415)	258 (38 à 640) 256 (101 à 464)	p > 0,05 p > 0,05
Celik, 2013, Turquie (2006 à 2008)	ECRA ouvert (1 seul site)	Âge moyen ± écart-type : IgIV : 6,6 ± 3,6 ans Comparateur : 6,1 ± 4,6 ans Sexe : 17F/23M	n = 40 (IgIV : 20 Comparateur : 20)	IgIV : 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours Comparateur : 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone, divisée en 3 doses et poursuivie pendant 3 semaines (administration par voie orale); la dose a ensuite été réduite de 25 % tous les 5 jours, soit un total de 5 semaines.	Taux de réponse (taux de plaquettes ≥ 20 x 10⁹/l) Après 3 jours Après 7 jours Nombre de jours avant une réponse complète (taux de plaquettes ≥ 100 x 10⁹/l)	17/20 (85 %) 19/20 (95 %) 8,5	12/20 (60 %) 15/20 (75 %) 12,6	p = 0,3 p = 0,2 n. d.
Hord, 1993, États-Unis (1986 à 1991)	Étude de cohorte rétrospective 1 seul site	Âge médian : 5,66 ans Sexe : 20F/41M	n = 61 (IgIV : 13 Comparateur : 48)	IgIV : 0,4 à 1 g/kg/jour Comparateur : 5 mg/kg/jour de méthylprednisolone, divisée en 4 doses quotidiennes (IV)	Taux de réponse (taux de plaquettes ≥ 50 x 10⁹/l) Après 36 heures Après 72 heures	7/13 54 % 10/13 77 %	6/48 13 % 30/48 63 %	s. s. n. s.
Gereige, 2000, Puerto Rico (1989 à 1992)	Étude de cohorte rétrospective 1 seul site	Âge moyen : 5 ans (6 mois à 15 ans) Sexe : 35F/51M	n = 62 (IgIV : 18 Comparateur : 44)	IgIV : 1 g/kg/jour pendant 2 jours Comparateur : 30 mg/kg/jour de méthylprednisolone pendant 3 jours	Taux moyen de plaquettes après 1 jour de traitement (x 10⁹/l, étendue)	50 (2 à 84)	16 (0 à 65)	p = 0,000 1
Kumar, 2005, États-Unis (1997 à 2001)	Étude de cohorte rétrospective 1 seul site	Âge : 0 à 18 ans Sexe : 91F/95M	n = 84 (IgIV : 42 Comparateur : 42)	IgIV : Posologie non précisée Comparateur : Traitement par des stéroïdes (aucune autre précision)	Taux de réponse après 7 jours (nombre de plaquettes ≥ 20 x 10⁹/l) Nombre médian de jours pour obtenir un nombre de plaquettes ≥ 20 x 10⁹/l (étendue)	33/42 (78 %) 3 (1 à 200)	39/42 (93 %) 6 (2 à 34)	n. d. p = 0,327
Baronci, 2006, Italie (1995 à 2005)	Étude de cohorte rétrospective 1 seul site	Âge moyen : non précisé Sexe : Aucune précision	n = 171 (IgIV : 51 Comparateur : 120)	IgIV : 0,4 g/kg ou 0,8 g/kg Comparateur : 7,5 ou 15 mg/kg/jour de méthylprednisolone pendant 4 jours MP à une faible dose (MPFD) : 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone pendant 2 semaines, diminution graduelle par la suite	Taux de réponse complète (nombre de plaquettes ≥ 100 x 10⁹/l pendant au moins 3 mois)*	48/51 (94,1 %)	7,5 ou 15 mg : 81/91 (89,0 %) 1 mg : 25/29 (86,2 %)	n. s.

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Méthylprednisolone	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Demircioglu, 2009, Turquie (1995 à 2007)	Étude de cohorte rétrospective (1 seul site)	Âge médian (étendue) : 5 ans (3 mois à 17 ans) Sexe : 56F/37M	n = 87 (IgIV : 10 Comparateur : 77)	IgIV : 1 g/kg/jour pendant 2 jours Comparateur : 30 mg/kg/jour de méthylprednisolone pendant 3 jours et 20 mg/kg/jour de méthylprednisolone pendant 4 jours, tous les matins (administration IV ou par voie orale)	Taux de réponse au traitement	8/10 (80 %)	64/77 (83,1 %)	p = 0,52
Akbayram, 2011, Turquie (1995 à 2009)	Étude de cohorte rétrospective (1 seul site)	Âge moyen : 76,8 ± 48,1 mois Sexe : 126F/134M Chez 77,6 % des participants, le taux de plaquettes était < 20 x 10 ⁹ /l	n = 232 (IgIV : 20 Comparateur : 212)	IgIV : 1 g/kg/jour pendant 2 jours Comparateur : 30 mg/kg/jour de méthylprednisolone pendant 3 jours et 20 mg/kg/jour de méthylprednisolone pendant 4 jours (IV) ou 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone pendant 14 jours (administration par voie orale)	Taux de réponse au traitement initial*	15/20 (75 %)	IV : 134/180 (74,4 %) orale : 26/32 (81,2%)	p > 0,05

* Les participants ont été catégorisés selon les critères suivants : rémission complète (taux de plaquettes ≥ 150 x 10⁹/l), rémission partielle (taux de plaquettes de 50 x 10⁹/l à 150 x 10⁹/l), réponse minimale (taux de plaquettes de 30 x 10⁹/l à 50 x 10⁹/l) et aucune réponse (taux de plaquettes < 30 x 10⁹/l).

Abréviations : ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; F : sujet de sexe féminin; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; IV : par voie intraveineuse; IVI : injection intraveineuse intermittente; M : sujet de sexe masculin; n. d. : données non disponibles; n. s. : non significatif; s. s. : statistiquement significatif

2.2.19.4. Efficacité des IgIV comparativement aux immunoglobulines anti-D

Pour comparer l'efficacité des IgIV par rapport aux Ig anti-D administrées par injection intraveineuse pour traiter la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant, 9 ECRA [Koochakzadeh *et al.*, 2018; Alioglu *et al.*, 2013; Celik *et al.*, 2013; Papagianni *et al.*, 2011; Farahmandinia *et al.*, 2010; Shahgholi *et al.*, 2008; Son *et al.*, 2008; Tarantino *et al.*, 2006; Blanchette *et al.*, 1994] et 4 études de cohortes rétrospectives [Akbayram *et al.*, 2011; Kane *et al.*, 2010; Kumar *et al.*, 2005; Tarantino *et al.*, 1999] ont été retenues. Malgré l'administration par injection intraveineuse des deux traitements à l'étude, un seul ECRA retenu a été conduit en double insu [Koochakzadeh *et al.*, 2018]. De plus, 3 des ECRA retenus n'ont pas exclu les patients selon la présence du facteur Rh dans leur sang (Rh positif ou Rh+), mais ils ont inclus les patients Rh positifs seulement dans le groupe traité par Ig anti-D [Koochakzadeh *et al.*, 2018; Farahmandinia *et al.*, 2010; Blanchette *et al.*, 1994], alors que la présence ou l'absence du facteur Rh chez les participants n'était pas précisée dans l'étude d'Alioglu et ses collaborateurs [2013]. Par ailleurs, les patients souffrant d'une hémorragie sévère au moment du diagnostic ont été explicitement exclus de 3 études [Koochakzadeh *et al.*, 2018; Alioglu *et al.*, 2013; Tarantino *et al.*, 2006]. La dose d'IgIV utilisée au cours de ces études était généralement de 2 g/kg, répartie sur 2 à 5 jours, mais celle-ci était de 0,8 g/kg à 1 g/kg en dose unique dans certaines études. La dose d'Ig anti-D administrée aux participants du groupe comparateur variait généralement de 50 µg/kg à 75 µg/kg en dose unique. Toutefois, une dose de 50 µg/kg/jour d'Ig anti-D pendant une période de 6 jours a été administrée dans 1 étude [Akbayram *et al.*, 2011]. Au total, les 9 ECRA comptaient 629 participants et les 4 études de cohortes en comptaient 206.

En ce qui concerne les résultats obtenus dans les 2 premiers jours de traitement, 7 études n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement pour ce qui est du taux moyen de plaquettes après 24 heures ($p = 0,09$ à $0,56$) [Papagianni *et al.*, 2011; Tarantino *et al.*, 2006] ou 48 heures ($p = 0,392$) [Son *et al.*, 2008], du nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur ou égal à $20 \times 10^9/l$, 24 heures après le début du traitement ($p = 0,69$ à $0,84$) [Koochakzadeh *et al.*, 2018; Papagianni *et al.*, 2011] ou du nombre moyen de jours requis pour atteindre un taux de plaquettes supérieur ou égal à $20 \times 10^9/l$ ou $40 \times 10^9/l$ ($p = 0,3$) [Tarantino *et al.*, 1999]. De même, aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre les deux groupes de traitement dans l'étude de Farahmandinia et ses collaborateurs pour ce qui est de la réponse au traitement ($p > 0,05$) [Farahmandinia *et al.*, 2010]. Par contre, la réponse au traitement n'était pas bien définie dans cette étude. Par ailleurs, l'étude de Tarantino et ses collaborateurs rapporte une augmentation statistiquement significative du nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur ou égal à $20 \times 10^9/l$, 24 heures après le début du traitement, dans le groupe traité par IgIV, par rapport au groupe ayant reçu une dose de 50 µg/kg d'Ig anti-D ($p = 0,01$), alors qu'aucune différence statistiquement significative entre le traitement par des IgIV et le traitement par Ig anti-D à une dose de 75 µg/kg ($p = 0,6$) n'est rapporté dans cette étude [Tarantino *et al.*, 2006]. Enfin, une étude rapporte une augmentation statistiquement significative du taux moyen de plaquettes

24 heures après le début du traitement dans le groupe traité par des IgIV, comparativement au groupe traité par des Ig anti-D ($86 \times 10^9/l$ contre $26 \times 10^9/l$, $p < 0,001$) [Alioglu *et al.*, 2013].

En ce qui concerne les résultats obtenus 3 ou 4 jours après le début du traitement, 3 études rapportent une augmentation statistiquement significative dans le groupe traité par des IgIV, par rapport au groupe traité par des Ig anti-D, pour ce qui est du nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur ou égal à $20 \times 10^9/l$ (RR : 1,29; $p = 0,017$) ou $50 \times 10^9/l$ (RR : 1,29 à 2,15; $p = 0,0003$ à 0,007) [Shahgholi *et al.*, 2008; Blanchette *et al.*, 1994] ou du taux moyen de plaquettes ($221 \times 10^9/l$ contre $158 \times 10^9/l$, $p < 0,001$) [Alioglu *et al.*, 2013], 3 jours après le début du traitement, ainsi qu'une diminution statistiquement significative du nombre moyen de jours requis pour atteindre un taux de plaquettes supérieur ou égal à $20 \times 10^9/l$ (2,9 jours contre 3,9 jours, $p = 0,01$) [Blanchette *et al.*, 1994]. Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement n'a toutefois été rapporté dans les 4 autres études pour ce qui est du taux moyen de plaquettes ($p = 0,83$) [Son *et al.*, 2008], de la réponse au traitement ($p > 0,05$) [Farahmandinia *et al.*, 2010] et du nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur ou égal à $20 \times 10^9/l$ ($p = 0,3$ à 0,783) [Koochakzadeh *et al.*, 2018; Celik *et al.*, 2013].

En ce qui concerne les résultats obtenus 1 semaine ou plus après le début du traitement, 4 études ne rapportent aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement pour ce qui est du taux moyen de plaquettes, 7 jours après le début du traitement ($p = 0,56$ à 0,835) [Papagianni *et al.*, 2011; Son *et al.*, 2008], de la réponse au traitement après 10 jours ($p > 0,05$) [Farahmandinia *et al.*, 2010] ou du nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur ou égal à $20 \times 10^9/l$, 7 jours après le début du traitement (RR : 1,19; $p = 0,2$) [Celik *et al.*, 2013]. Par ailleurs, un taux de plaquettes significativement plus faible dans le groupe traité par des IgIV, par rapport au groupe traité par des Ig anti-D, a été obtenu 7 jours après le début du traitement dans l'ECRA de Tarantino et ses collaborateurs ($195 \times 10^9/l$ contre $313 \times 10^9/l$, $p = 0,03$) [Tarantino *et al.*, 2006]. Toutefois, 2 études ont rapporté une augmentation statistiquement significative dans le groupe traité par des IgIV, par rapport au groupe traité par des Ig anti-D, pour ce qui est du nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur ou égal à $20 \times 10^9/l$, 7 jours après le début du traitement (RR : 1,14; $p = 0,006$), ou du taux moyen de plaquettes, 7 jours ($192 \times 10^9/l$ à $245 \times 10^9/l$ contre $97 \times 10^9/l$ à $179 \times 10^9/l$, $p = 0,001$ à 0,006), 14 jours ($238 \times 10^9/l$ contre $120 \times 10^9/l$, $p = 0,006$) ou 30 jours ($245 \times 10^9/l$ contre $180 \times 10^9/l$, $p < 0,001$) après le début du traitement [Alioglu *et al.*, 2013; Shahgholi *et al.*, 2008].

Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement n'a été rapportée dans l'étude de cohorte rétrospective de Kumar et ses collaborateurs pour ce qui est du taux de réponse 7 jours après le début du traitement et du nombre médian de jours pour atteindre un taux de plaquettes supérieur ou égal à $20 \times 10^9/l$ ($p = 0,327$) [Kumar *et al.*, 2005]. La posologie des traitements par IgIV et par Ig anti-D n'était toutefois pas précisée dans cette étude. De même, aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement n'a été rapportée dans 2 études de

cohortes rétrospectives pour ce qui est du taux de réponse [Akabayram *et al.*, 2011; Kane *et al.*, 2010]. Bien que la durée du suivi n'y soit pas précisée, la réponse au traitement mesurée dans ces études semble correspondre à un suivi à long terme, soit au moins 7 jours après le début du traitement.

Lors de la recherche de littérature, 1 revue systématique avec méta-analyse a aussi été retenue sur le sujet [Lioger *et al.*, 2019]. Les auteurs de cette revue concluent que le traitement par des Ig anti-D permet d'obtenir un taux de réponse (nombre de patients dont le taux de plaquettes était supérieur à $20 \times 10^9/l$, 24 à 72 heures après le traitement) significativement plus faible que le traitement par des IgIV (RR : 0,85; IC à 95 % : 0,78 à 0,94). Les auteurs en arrivent également à la même conclusion lorsqu'un taux de plaquettes supérieur à $50 \times 10^9/l$ est utilisé pour calculer le taux de réponse au traitement, une hétérogénéité significative étant toutefois observée dans ce cas (RR : 0,75; IC à 95 % : 0,61 à 0,92). Les auteurs soulignent par ailleurs la faible qualité des études retenues pour réaliser leur analyse, de même qu'un risque de biais élevé ou incertain associé à toutes les études.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV, comparativement à un traitement par Ig anti-D, pour traiter la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant est jugé modéré à élevé (voir le tableau E-17 de l'annexe E).

En résumé...

- Selon les documents retenus sur le traitement de la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant :
 - Il n'y a aucune différence significative entre le traitement par des IgIV et le traitement par des Ig anti-D pour ce qui est du taux de réponse dans les 2 premiers jours après le traitement (**niveau de preuve modéré**), 3 à 4 jours après le traitement (**niveau de preuve modéré**) ou 1 semaine ou plus après le traitement (**niveau de preuve élevé**).

Tableau 20 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV, comparativement aux Ig anti-D, pour le traitement de la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Ig anti-D	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Blanchette, 1994, Canada (1988 à 1991)	ECRA ouvert (Multisites : Canada, États-Unis, Suisse)	Âge médian (étendue) : IgIV 1 g : 5,4 ans (1 à 15,1) IgIV 0,8 g : 4,3 ans (1,1 à 17,4) Comparateur : 5,5 ans (0,7 à 15,8) Sexe : 53 F/54M	n = 107 (IgIV 1 g : 34 IgIV 0,8 g : 35 Comparateur : 38)	IgIV : 1 g/kg/jour pendant 2 jours ou 0,8 g/kg (dose unique) Comparateur : 25 µg/kg/jour d'Ig anti-D pendant 2 jours	Nombre de jours où le taux de plaquettes est $\leq 20 \times 10^9/l$ (moyenne \pm écart-type) Taux de réponse après 72 heures (taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$) Nombre de jours pour atteindre un taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$ (moyenne \pm écart-type)	IgIV 1 g : 2,9 \pm 5,3 IgIV 0,8 g : 1,4 \pm 1,0 IgIV 1 g : 30/34 (88 %) IgIV 0,8 g : 29/35 (83 %) IgIV 1 g : 2,8 \pm 2,5 IgIV 0,8 g : 3,4 \pm 6,3	3,9 \pm 5,6 26/38 (68 %) 6,9 \pm 12,8	IgIV 1g vs anti-D: p = 0,01 IgIV 0,8 g vs anti-D : p = 0,002 IgIV 1g vs anti-D: p = 0,007 IgIV 0,8 g vs anti-D : p = 0,03 n. d.
Tarantino, 2006, États-Unis (1998 à 2003)	ECRA ouvert (9 sites)	Âge moyen (étendue) : 5,1 ans (1 à 16) Sexe : 56F/49M	n = 105 (IgIV : 35 Comparateur : 70)	IgIV : 0,8 g/kg (dose unique) Comparateur : 50 ou 75 µg/kg d'Ig anti-D (dose unique) 2 ^e traitement permis après 72 heures si le taux de plaquettes est $< 20\ 000/\mu L$ ou si nouvelle hémorragie ou détérioration clinique	Taux moyen de plaquettes ($\times 10^9/l \pm$ écart-type) Après 1 jour Après 7 jours Taux de réponse (taux de plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$) Après 1 jour Après 7 jours	46,3 \pm 32,0 195,0 \pm 182,4 $\approx 75\ %$ $\approx 90\ %$	anti-D 50 : 32,7 \pm 5,4 anti-D 75 : 45,3 \pm 34,6 anti-D 50 : 175,6 \pm 79,1 anti-D 75 : 312,5 \pm 211,8 anti-D 50 : $\approx 48\ %$ anti-D 75 : $\approx 70\ %$ anti-D 50 : $\approx 90\ %$ anti-D 75 : $\approx 95\ %$	p = 0,09 n. s. n. s. p = 0,03 p = 0,01 p = 0,6 p = 0,4
Shahgholi, 2008,	ECRA ouvert	Âge moyen : 5 ans et 3 mois	n = 81	IgIV : 1 g/kg/jour pendant 2 jours	Taux de réponse après 3 jours Taux de plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$	38/39	32/42	p = 0,017

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Ig anti-D	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Iran (2003 à 2005)	1 seul site	Sexe : 29F/52M	(IgIV : 39 Comparateur : 42)	Comparateur : 75 µg/kg d'Ig anti-D (dose unique)	Taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$ Taux de réponse après 7 jours Taux de plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$ Taux moyen de plaquettes ($\times 10^9/l \pm \text{écart-type}$) Après 3 jours Après 7 jours Après 14 jours	(98 %) 32/39 (82 %) 39/39 (100 %)	(76 %) 16/42 (38 %) 37/42 (88 %)	n. d. p = 0,006 p = 0,017 p = 0,006 p < 0,001
Son, 2008, Corée (2002 à 2007)	ECRA ouvert (1 seul site)	Âge moyen : IgIV : 3,9 ans Comparateur : 3,4 ans Sexe : 25F/29M	n = 54 (IgIV : 29 Comparateur : 25)	IgIV : 1 g/kg/jour pendant 2 jours Comparateur : 50 µg/kg d'Ig anti-D (dose unique)	Taux moyen de plaquettes ($\times 10^9/l \pm \text{écart-type}$) Après 2 jours Après 3 jours Après 7 jours	82,2 \pm 52,7 139,0 \pm 97,4 198,3 \pm 135,4	95,5 \pm 60,5 133,5 \pm 86,0 206,5 \pm 150,6	p = 0,392 p = 0,830 p = 0,835
Farahmandinia, 2010, Iran (Période de 2 ans, dates non précisées)	ECRA ouvert (1 seul site)	Âge moyen : 4,5 ans Sexe : 20F/23M	n = 43 (IgIV : 27 Comparateur : 16)	IgIV : 2 g/kg, répartie sur 3 à 5 jours Comparateur : 50 µg/kg d'Ig anti-D (dose unique)	Réponse au traitement Après 2 jours Après 4 jours Après 10 jours	14/27 (51,9 %) 18/27 (66,7 %) 19/27 (70,4 %)	9/16 (56,3 %) 10/16 (62,5 %) 11/16 (68,8 %)	n. s. n. s. n. s.
Papagianni, 2011, Grèce (2008 à 2009)	ECRA ouvert 3 sites	Âge moyen (étendue) : 6,8 ans (0,5 à 14,8) Sexe : 13F/12M	n = 25 (IgIV : 15 Comparateur : 10)	IgIV : 0,8 à 1 g/kg (dose unique) Comparateur : 50 µg/kg d'Ig anti-D (dose unique) 2 ^e traitement permis si le taux de plaquettes est < 20 000/ μ l après 48 heures, ou plus tôt si détérioration de l'état du patient	Taux de réponse (taux de plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$) Après 24 heures Taux moyen de plaquettes $\times 10^9/l$ ($\pm \text{écart-type}$) Après 24 heures Après 7 jours	9/14 (60 %) 37,5 \pm 38,1 243,4 \pm 183,8	5/10 (50 %) 25,6 \pm 13,8 240 \pm 199,2	p = 0,69 p = 0,56 p = 0,56
Alioglu, 2013, Turquie (Période non précisée)	ECRA ouvert (Semble être multisites)	Âge médian : 91,5 \pm 50 mois Sexe : 48F/30M	n = 78 (IgIV : 39 Comparateur : 39)	IgIV : 400 mg/kg/jour pendant 5 jours Comparateur : 50 ou 75 µg/kg d'Ig anti-D (dose unique)	Taux moyen de plaquettes $\times 10^9/l$ ($\pm \text{écart-type}$) Après 24 heures	86,0 \pm 48,0	Anti-D 50 : 27,0 \pm 22,0 Anti-D 75 : 26,0 \pm 17,7	p < 0,001

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Ig anti-D	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					Après 3 jours	221,0 ± 57,0	Anti-D 50 : 140,0 ± 76,0 Anti-D 75 : 157,5 ± 72,5	p < 0,001
					Après 7 jours	245,0 ± 67,0	Anti-D 50 : 152,0 ± 80,0 Anti-D 75 : 179,0 ± 51,7	p < 0,001
					Après 30 jours	245,0 ± 62,0	Anti-D 50 : 171,0 ± 36,0 Anti-D 75 : 180,0 ± 43,5	p < 0,001
Celik, 2013, Turquie (2006 à 2008)	ECRA ouvert (1 seul site)	Âge moyen ± écart-type : IgIV : 6,6 ± 3,6 ans Comparateur : 7,5 ± 2,6 ans Sexe : 18F/22M	n = 40 (IgIV : 20 Comparateur : 20)	IgIV : 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours Comparateur : 50 µg/kg d'Ig anti-D (dose unique)	Taux de réponse (taux de plaquettes ≥ 20 x 10⁹/l) Après 3 jours Après 7 jours Nombre de jours avant une réponse complète (taux de plaquettes ≥ 100 x 10⁹/l)	17/20 (85 %) 19/20 (95 %) 8,5	14/20 (70 %) 16/20 (80 %) 8,6	p = 0,3 p = 0,2 n. d.
Koochakzadeh, 2018, Iran (2008)	ECRA en double insu 1 seul site	Âge moyen (± écart-type) : IgIV : 3,5 ± 3,8 ans Comparateur : 4,7 ± 4,4 ans Sexe : 36F/60M	n = 96 (IgIV : 48 Comparateur : 48)	IgIV : 1 g/kg/jour pendant 2 jours Comparateur : 75 µg/kg d'Ig anti-D (dose unique)	Taux de réponse (nombre de plaquettes > 20 x 10⁹/l) Après 24 heures Après 72 heures	25/48 (52 %) 41/48 (85 %)	27/48 (56 %) 40/48 (83 %)	p = 0,836 p = 0,783
Tarantino, 1999, États-Unis (1995 à 1997)	Étude de cohorte rétrospective 1 seul site	Âge moyen : IgIV : 12,3 ans Comparateur : 6,5 ans Sexe : Aucune précision	n = 27 (IgIV : 13 Comparateur : 14)	IgIV : 0,8 ou 1 g/kg/jour pendant 1 ou 2 jours Comparateur : 1 ou 2 doses de 50 µg/kg d'Ig anti-D (à l'intérieur de 48 heures)	Nombre moyen de jours pour obtenir un taux de plaquettes ≥ 20 x 10⁹/l (± écart-type) Nombre moyen de jours pour obtenir un taux de plaquettes ≥ 40 x 10⁹/l (± écart-type)	1,54 ± 0,51 1,77 ± 0,74	1,26 ± 0,82 1,49 ± 1,01	p = 0,34 p = 0,32
Kumar, 2005, États-Unis (1997 à 2001)	Étude de cohorte rétrospective (1 seul site)	Âge : 0 à 18 ans Sexe : 91F/95M	n = 102 (IgIV : 42 Comparateur : 60)	IgIV : Posologie non précisée Comparateur : Traitement par Ig anti-D, sans autre précision	Taux de réponse après 7 jours (taux de plaquettes ≥ 20 x 10⁹/l) Nombre médian de jours pour obtenir un taux de plaquettes ≥ 20 x 10⁹/l (étendue)	33/42 (78 %) 3 (1 à 200)	53/60 (88 %) 4 (1 à 19)	n. d. p = 0,327

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Ig anti-D	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Kane, 2010, États-Unis (2003 à 2008)	Étude de cohorte rétrospective (1 seul site)	Âge moyen (écart-type) : IgIV : 5,4 ± 4,3 ans Comparateur : 5,7 ± 4,5 ans Sexe : 25F/28M	n = 53 (IgIV : 29 Comparateur : 24)	IgIV : 1 g/kg (dose unique) Comparateur : 75 µg/kg d'Ig anti-D (dose unique)	Taux de réponse (nombre de plaquettes ≥ 30 x 10⁹/l)	≈ 85 %	≈ 80 %	n. s.
Akbayram, 2011, Turquie (1995 à 2009)	Étude de cohorte rétrospective (1 seul site)	Âge moyen : 76,8 ± 48,1 mois Sexe : 126F/134M Chez 77,6 % des participants, le nombre de plaquettes était < 20 x 10 ⁹ /l	n = 24 (IgIV : 20 Comparateur : 4)	IgIV : 1 g/kg/jour x 2 jours Comparateur : 50 µg/kg/jour d'Ig anti-D pendant 6 jours	Taux de réponse au traitement initial*	15/20 (75 %)	1/4 (25 %)	p > 0,05

Abréviations : ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; F : sujet de sexe féminin; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; M : sujet de sexe masculin; n. d. : donnée non disponible; n. s. : non significatif

2.2.20. Thrombopénie immune chronique chez l'enfant

La recherche systématique de la littérature scientifique a permis de répertorier 2 ECRA évaluant l'efficacité des IgIV chez 57 enfants atteints de thrombopénie immune chronique [El Alfy *et al.*, 2006; Hedlund-Treutiger *et al.*, 2003].

L'ECRA d'El Alfy et ses collaborateurs a comparé l'efficacité d'une dose de 250 mg/kg d'IgIV par jour pendant 2 jours à une dose d'Ig anti-D de 50 µg/kg répétée toutes les 3 à 4 semaines [El Alfy *et al.*, 2006]. Tous les participants sélectionnés dans cette étude présentaient un taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$ pendant une période d'au moins 6 mois. Aucun participant ne présentait de résistance à un traitement par stéroïde ou n'avait déjà subi une splénectomie. De plus, les patients traités par des Ig anti-D étaient Rh positifs [El Alfy *et al.*, 2006]. Précisons que les deux groupes de traitement ne sont pas homogènes en ce qui concerne le nombre d'hémorragie des muqueuses et de saignement avant le début des traitements, les participants présentant ces caractéristiques étant plus nombreux dans le groupe traité par des IgIV [El Alfy *et al.*, 2006].

L'ECRA de Hedlund-Treutiger et ses collaborateurs a plutôt comparé l'efficacité d'une dose de 800 mg/kg d'IgIV qui était répétée lorsque le nombre de plaquettes était inférieur à $30 \times 10^9/l$, 3 jours après le début du traitement ou tous les 28 jours, à celle d'une dose de dexaméthasone administrée par voie orale de 0,6 mg/kg par jour pendant 4 jours, répétée tous les 28 jours [Hedlund-Treutiger *et al.*, 2003]. Les participants présentaient tous, durant une période minimale de 2 mois avant le début de l'étude, soit un taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$, soit un taux de plaquettes inférieur à $50 \times 10^9/l$ associé à la présence de saignements. Les patients dont le traitement avait échoué après 4 cycles pouvaient changer de traitement et recommencer le protocole au jour 1 par le nouveau traitement.

Les résultats de ces études ne montrent aucune différence statistiquement significative concernant la réponse au traitement après 3 jours entre le groupe traité par des IgIV et celui traité par des Ig anti-D ($p > 0,05$) [El Alfy *et al.*, 2006] ou par la dexaméthasone ($p = 0,0729$) [Hedlund-Treutiger *et al.*, 2003]. Toutefois, l'ECRA d'El Alfy et ses collaborateurs rapporte une augmentation statistiquement significative du taux de plaquettes après 3 et 7 jours de traitement dans le groupe traité par IgIV, comparativement au groupe traité par Ig anti-D ($p < 0,05$). De même, aucune différence statistiquement significative n'est rapportée en ce qui concerne la réponse partielle ($p = 0,4883$) ou complète ($p = 0,9550$) après un traitement d'au moins 3 mois entre le groupe traité par des IgIV et le groupe traité par la dexaméthasone [Hedlund-Treutiger *et al.*, 2003].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement de la thrombopénie immune chronique chez l'enfant est jugé faible (voir le tableau E-18 de l'annexe E).

En résumé...

- Selon les documents retenus sur le traitement de la thrombopénie immune chronique chez l'enfant :
 - Il n'y a aucune différence significative entre le traitement par des IgIV et le traitement par des Ig anti-D ou de la dexaméthasone pour ce qui est de la réponse au traitement (**niveau de preuve faible**).

Tableau 21 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV, comparativement aux Ig anti-D ou à la dexaméthasone, pour traiter la thrombopénie immune chronique chez l'enfant

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Comparateur : Ig anti-D								
El Alfy, 2006, Égypte (2001 à 2002)	ECRA ouvert (1 seul site)	Âge médian/moyen : 6,5 ans IgIV : 6,2 ans Comparateur : 6,8 ans Sexe : 16F/18M IgIV : 8F/8M Comparateur : 8F/10M	n = 34 (IgIV : 16 Comparateur : 18)	IgIV : 250 mg/kg par jour pendant 2 jours consécutifs Comparateur : 50 µg/kg d'Ig anti-D répétée toutes les 3 à 4 semaines	Taux moyen de plaquettes (x10⁹/l) Après 3 jours	88,5	48,2	p < 0,05
					Après 7 jours	184,4	112	p < 0,05
					Taux de réponse au traitement¹ Après 3 jours	6/16 (37,5 %)	6/18 (33,3 %)	p > 0,05
					Après 7 jours	12/16 (75 %)	12/18 (66,6 %)	p > 0,05
Comparateur : dexaméthasone								
Hedlund-Treutiger, 2003, Suède (Période non précisée)	ECRA ouvert (Multisites)	Âge médian/moyen : 11 ans Sexe : 16F/7M	n = 23 (IgIV : 8 + 3 Comparateur : 15 + 5)	IgIV : 800 mg/kg répétée, si le nombre de plaquettes est < 30 x 10 ⁹ /l, le 3 ^e jour puis tous les 28 jours Comparateur : 0,6 mg/kg/jour de dexaméthasone administrée par voie orale pendant 4 jours tous les 28 jours	Taux de réponse au traitement après 3 jours²	7/8 (87,5 %)	8/15 (53,3 %)	p = 0,0729*
					Après traitement d'au moins 3 mois Taux de réponse complète ²	1/8 (12,5 %)	2/15 (13,3 %)	p = 0,9550*
					Taux de réponse partielle ²	0/8 (0 %)	2/15 (13,3 %)	p = 0,4883*

Abréviations : ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; F : sujet de sexe féminin; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; M : sujet de sexe masculin

¹ Taux de plaquettes supérieur à 50 x 10⁹/l ou doublement du taux de base des plaquettes sans aucun signe clinique de saignement après le traitement

² Après 3 jours : taux de plaquettes supérieur à 30 x 10⁹/l; après 3 mois : taux de plaquettes supérieur à 30 x 10⁹/l et augmentation du taux en comparaison du 1^{er} jour (réponse partielle) ou taux de plaquettes supérieur ou égal à 150 x 10⁹/l (réponse complète)

* valeur p calculée à partir de https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php

2.2.21. Thrombopénie immune aiguë chez l'adulte

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir au total 3 études qui comparent l'efficacité des IgIV à celle de la prednisone ou de la méthylprednisolone pour le traitement de la thrombopénie immune aiguë chez l'adulte, à savoir : 2 ECRA [Godeau *et al.*, 2002; Jacobs *et al.*, 1994] et 1 étude de cohorte rétrospective [Kim *et al.*, 2019]. Aucune de ces études n'a été réalisée avec un placebo ou en double insu et les doses d'IgIV utilisées étaient de 2 g/kg réparties sur 2 à 5 jours [Kim *et al.*, 2019; Jacobs *et al.*, 1994] ou de 0,7 g/kg par jour pendant 3 jours [Godeau *et al.*, 2002]. Dans les groupes comparateurs, la prednisone a été administrée à une dose de 1 mg/kg par jour alors que la méthylprednisolone a été administrée à une dose de 10 mg/kg par jour [Kim *et al.*, 2019] ou de 15 mg/kg par jour [Godeau *et al.*, 2002] pendant 3 jours. Dans l'étude de Godeau et ses collaborateurs, une seconde phase de répartition aléatoire s'est déroulée le 4^e jour de l'étude. À ce moment, les participants ont reçu, à la suite de leur traitement par des IgIV ou par la méthylprednisolone, soit une dose de 1 mg/kg par jour de prednisone administrée par voie orale ou un placebo pendant une période de 18 jours. Au total, les ECRA comptaient 159 participants et l'étude de cohorte rétrospective en comptait 77.

Les résultats de l'ECRA de Jacobs et ses collaborateurs ne montrent aucune différence statistiquement significative pour ce qui est du taux de réponse au traitement entre le groupe traité par des IgIV (3/13 : 23,1 %) et le groupe traité par la prednisone (5/17 : 29,4 %), un taux de réponse statistiquement plus faible étant toutefois observé dans le groupe traité de façon concomitante par des IgIV et la prednisone (1/13 : 7,7 %) que dans le groupe traité par des IgIV ($p = 0,0365$). De plus, aucune différence statistiquement significative entre les différents groupes de traitement n'a été observée pour ce qui est du nombre de patients chez lesquels le taux de plaquettes est demeuré supérieur à $100 \times 10^9/l$ et qui n'ont pas eu à subir une splénectomie [Jacobs *et al.*, 1994].

Les résultats de l'ECRA de Godeau et ses collaborateurs montrent quant à eux une augmentation statistiquement significative du taux de plaquettes pendant les 5 premiers jours après le traitement ($p = 0,006$) ainsi que du nombre moyen de jours pendant lesquels le taux de plaquettes chez les participants est demeuré supérieur à $50 \times 10^9/l$ ($p = 0,02$) ou supérieur ou égal à $20 \times 10^9/l$ ($p = 0,03$) dans le groupe traité par des IgIV, avec ou sans prednisone, par rapport au groupe traité par la méthylprednisolone, avec ou sans prednisone [Godeau *et al.*, 2002]. Les résultats de cette étude mettent également en évidence un nombre médian de jours avant une rechute qui est plus faible dans le groupe traité par des IgIV (avec ou sans prednisone) que dans le groupe traité par la méthylprednisolone, combinée ou non à la prednisone (69,5 contre 110; $p = 0,24$), bien que cet écart ne soit pas significatif. Pour ce qui est du nombre de rechutes 12 mois après le début du traitement ($p = 0,80$) aucune différence statistiquement significative n'est rapportée [Godeau *et al.*, 2002]. Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative entre le groupe traité par des IgIV et la prednisone et le groupe traité par la méthylprednisolone et la prednisone n'a été rapportée pour ce qui est du nombre de changements de traitement en raison d'un saignement sévère ($p = 0,22$), du nombre

médian de jours avant une rechute ($p = 0,12$) ou du taux de réponse après un traitement de 21 jours ($p = 0,3705$) ou de 12 mois ($p = 0,3906$).

Les résultats de l'étude de cohorte rétrospective de Kim et ses collaborateurs ne montrent aucune différence statistiquement significative entre le groupe traité par des IgIV et la prednisone et le groupe traité par la méthylprednisolone et la prednisone pour ce qui est du taux de plaquettes 7 jours et 6 mois après le traitement, du taux de réponse complète au traitement ou du maintien de la réponse à 6 mois [Kim *et al.*, 2019]. Toutefois, une diminution statistiquement significative du temps moyen avant l'obtention d'une réponse complète est observée dans le groupe traité par des IgIV et la prednisone par rapport au groupe traité par la méthylprednisolone et la prednisone (6 jours contre 13,5 jours; $p = 0,002$) [Kim *et al.*, 2019].

Les résultats de ces études semblent donc montrer une efficacité comparable des IgIV et de la méthylprednisolone en combinaison avec la prednisone pour le traitement de la thrombopénie immune aiguë chez l'adulte. Ils indiquent toutefois que la réponse au traitement combinant les IgIV et la prednisone est plus rapide que la réponse au traitement combinant la méthylprednisolone et la prednisone.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement de la thrombopénie immune aiguë chez l'adulte est jugé modéré (voir le tableau E-19 de l'annexe E).

En résumé...

- Selon les documents retenus sur le traitement de la thrombopénie immune aiguë chez l'adulte :
 - Les traitements par IgIV et par la méthylprédnisolone, avec ou sans prednisone, semblent avoir une efficacité comparable pour ce qui est du taux de réponse complète au traitement (**niveau de preuve modéré**).
 - La réponse au traitement combinant les IgIV et la prednisone est significativement plus rapide que la réponse au traitement combinant la méthylprédnisolone et la prednisone (**niveau de preuve modéré**).

Tableau 22 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV, comparativement à un autre traitement, pour traiter la thrombopénie immune aiguë chez l'adulte

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
Comparateur : méthylprednisolone (traitements combinés à la prednisone)									
Kim, 2019, Corée du Sud (1993 à 2008)	Étude de cohorte rétrospective (1 seul site)	Âge médian (étendue) : IgIV : 44,5 ans (17 à 81) Comparateur : 41,0 ans (16 à 83) Sexe : IgIV : 15H/23 F Comparateur : 7H/32 F	n = 77 (IgIV : 38 Comparateur : 39)	IgIV : 400 mg/kg par jour pendant 5 jours ou 1 g/kg par jour pendant 2 jours Comparateur : méthylprednisolone à une dose de 10 mg/kg par jour pendant 3 jours Tous les patients reçoivent de la prednisone à une dose de 1 mg/kg par jour pendant 4 à 6 semaines.	Taux moyen de plaquettes (x 10⁹/l ± écart-type) Après 7 jours Après 6 mois Taux de réponse complète¹ Après 7 jours Après 6 mois Taux de maintien de la réponse à 6 mois² Nombre médian de jours avant une réponse complète (étendue)	92 925 ± 78 577 153 111 ± 70 910 19/38 (50 %) 20/38 (52,6 %) 23/38 (60,5 %) 6,0 (1 à 35)	89 478 ± 89 478 145 711 ± 96 473 12/39 (30,8 %) 22/39 (56,4 %) 28/39 (71,8 %) 13,5 (2 à 69)	p = 0,806 p = 0,754 p = 0,085 p = 0,739 p = 0,296 p = 0,002	
Comparateur : prednisone									
Jacobs, 1994, Afrique du Sud (Période non précisée)	ECRA (1 seul site)	Âge médian : 33 ans Sexe : ratio 1H/4 F	n = 43 (IgIV : 13 Comparateur : 17 Combinaison des deux traitements : 13)	IgIV : 400 mg/kg par jour pendant 5 jours Comparateur : prednisone 1 mg/kg par jour Combinaison des deux traitements : IgIV + prednisone	Taux de réponse au traitement (taux de plaquettes ≥ 50 x 10⁹/l) Nombre de patients dont le taux de plaquettes est maintenu > 100 x 10⁹/l	IgIV 3/13 (23,1 %) 2/13 (15,4 %)	Prednisone 5/17 (29,4 %) 5/17 (29,4 %)	IgIV + prednisone 1/13 (7,7 %) 1/13 (7,7 %)	IgIV vs prednisone + IgIV p = 0,036 5, p > 0,05
Comparateur : Méthylprednisolone (traitements combinés ou non avec la prednisone)									
Godeau, 2002, France (Période non précisée)	ECRA (Multisites)	Âge médian/moyen : IgIV + placebo : 39 IgIV + prednisolone : 41 Méthylprednisolone + placebo : 45 Méthylprednisolone + prednisolone : 30 Sexe : IgIV + placebo : 12F/12H IgIV + prednisolone : 15F/7H	n = 116 IgIV : 56 + prednisone : 22 + placebo : 34 Méthylprednisolone : 60 + prednisone : 32 + placebo : 28	Répartition aléatoire A : Traitement jour 1 à 3 : IgIV : 0,7 g/kg par jour Méthylprednisolone : 15 mg/kg par jour Répartition aléatoire B : Traitement du jour 4 au jour 21 : Prednisone :	Nombre médian de jours où le taux de plaquettes est : > 50 x 10 ⁹ /l ≥ 20 x 10 ⁹ /l Taux médian de plaquettes (x10⁹/l) Jour 2 Jour 3 Jour 4 Jour 5	IgIV (±prednisone) 18 19 15,5 40,5 84,5 122,5	Méthylprednisolone (± prednisone) 14 17 13 34,5 61 79,5	p = 0,02 p = 0,03 p = 0,006	

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		Méthylprednisolone + placebo : 12H/16 F Méthylprednisolone + prednisolone: 8H/24F		1 mg/kg par jour (par voie orale) Placébo	Pourcentage de patients dont le taux de plaquettes est > 20 x 10⁹/l Jour 2 Jour 3 Jour 4 Jour 5 Pourcentage de patients dont le taux de plaquettes est > 50 x 10⁹/l Jour 2 Jour 3 Jour 4 Jour 5 Rechute à 12 mois Nombre médian de jours avant une rechute (IC à 95 %) Nombre médian de jours où le taux de plaquettes (EIQ) est > 50 x 10 ⁹ /l ≥ 20 x 10 ⁹ /l Taux de réponse complète³ aux traitements Jour 21 À 12 mois Nombre de changements de traitement (saignement sévère après 5 jours) Nombre médian de jours avant une rechute (IC à 95 %)	30 % 75 % 84 % 89 % 7 % 41 % 76 % 79 % 36/56 (64 %) 69,5 (32 à 134) 18,5 (18 à 19) 19 (19 à 20) 13/22 (59 %) 7/22 (31 %) 1/22 (5 %) 120 (58 à s. o.)	18 % 62 % 73 % 80 % 2 % 33 % 60 % 60 % 36/60 (60 %) 110 (23 à s. o.) Méthylprednisolone + prednisone 17,5 (12 à 18,5) 19 (15 à 19) 15/32 (47 %) 14/32 (44 %) 6/32 (19 %) 287,5 (50 à s. o.)	p = 0,06 p = 0,005 p = 0,008 p = 0,370 5* p = 0,390 6* p = 0,22 p = 0,12

Abréviations : ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; EIQ : écart interquartile; F : femme; H : homme; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; s. o. : sans objet

¹ Taux de plaquettes supérieur ou égal à 100 x 10⁹/l et absence de saignement

² Taux de plaquettes maintenu au-dessus de 50 x 10⁹/l après 6 mois

³ Taux de plaquettes supérieur à 150 x 10⁹/l

* valeur p calculée à partir de https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php

2.2.22. Thrombopénie immune chronique chez l'adulte

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir seulement 1 ECRA qui avait pour objectif de comparer l'efficacité des IgIV à celle des Ig anti-D chez 29 adultes atteints de thrombopénie immune chronique (d'une durée de plus de 6 mois) [Ünsal *et al.*, 2004]. Bien que cette étude n'ait exclu aucun participant en fonction d'un facteur Rh positif (Rh+), le traitement par les Ig anti-D n'a été administré qu'à des participants Rh+. Dans cette étude, les patients ont reçu soit une dose d'IgIV de 2 g/kg, répartie sur 3 à 5 jours, soit une dose unique de 50 µg/kg d'Ig anti-D. Les résultats de cette étude ne montrent aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement pour ce qui est du taux de réponse complète (taux de plaquettes supérieur à $150 \times 10^9/l$; $p = 0,0604$) ou du taux de réponse partielle (taux de plaquettes de 5 à $150 \times 10^9/l$; $p = 0,1442$) [Ünsal *et al.*, 2004].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement de la thrombopénie immune chronique chez l'adulte est jugé faible (voir le tableau E-20 de l'annexe E).

En résumé...

- Selon le document retenu sur le traitement de la thrombopénie immune chronique chez l'adulte :
 - Il n'y a aucune différence significative entre le traitement par les IgIV et le traitement par Ig anti-D pour ce qui est du taux de réponse complète au traitement (**niveau de preuve faible**).

Tableau 23 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV, comparativement aux Ig anti-D, pour traiter la thrombopénie immune chronique chez l'adulte

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats	Résultats		
						IgIV	Ig anti-D	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Ünsal, 2004, Turquie (1998 à 2000)	ECRA (1 seul site)	Age médian (étendue) : IgIV : 45,1 ans (21 à 68) Comparateur : 28 ans (15 à 61) Sexe : 22F/7H IgIV : 14F/4H Comparateur : 8F/3H	n = 29 (IgIV : 18 Comparateur : 11 patients Rh+)	IgIV : 2 g/kg répartie sur 3 à 5 jours consécutifs Comparateur : 50 µg/kg d'Ig anti-D	Taux de réponse au traitement Réponse complète ¹	10/18 (55,5 %)	2/11 (18,1 %)	p = 0,0604*
					Réponse partielle ²	1/18 (5,5 %)	3/11 (27,2 %)	p = 0,1442*

Abréviations : ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; Rh+ : facteur Rhésus positif

¹ Taux de plaquettes supérieur à 150 x 10⁹/l

² Taux de plaquettes de 50 x 10⁹/l à 150 x 10⁹/l

* valeur p calculée à partir de https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php

2.2.23. Thrombopénie immune durant la grossesse

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir au total 2 études de cohortes rétrospectives qui comparent l'efficacité des IgIV à celle des corticostéroïdes dans le traitement de la thrombopénie immune durant la grossesse [Wang *et al.*, 2017; Sun *et al.*, 2016]. Ces deux études ont analysé un total de 290 grossesses, soit 149 grossesses sans traitement, 70 grossesses au cours desquelles un traitement par des IgIV a été administré et 62 grossesses au cours desquelles un traitement par des corticostéroïdes a été administré. Le traitement par des IgIV consistait en une dose de 1 g/kg dans l'étude de Sun et ses collaborateurs, alors qu'une dose de 2 g/kg répartie sur 5 jours était utilisée dans l'étude de Wang et ses collaborateurs.

Les résultats de ces études ne montrent aucune différence statistiquement significative entre le groupe traité par des IgIV et le groupe traité par des corticostéroïdes pour ce qui est du taux de plaquettes chez la mère ($p = 0,465$ à $0,71$) [Wang *et al.*, 2017; Sun *et al.*, 2016], du taux de plaquettes chez le nouveau-né ($p = 0,89$) [Sun *et al.*, 2016], de la réponse complète ou partielle au traitement ($p = 0,85$) [Sun *et al.*, 2016], des saignements avant et après l'accouchement ($p = 0,33$ à $0,59$) et du taux de mortalité néonatale ($p = 0,49$) [Sun *et al.*, 2016]. Le recours aux transfusions de plaquettes durant la grossesse montre une tendance plus forte dans le groupe traité par des IgIV que dans le groupe traité par des corticostéroïdes (9 contre 3; $p = 0,05$) [Sun *et al.*, 2016]. De plus, une augmentation statistiquement significative ($p = 0,02$) des résultats combinant le nombre d'hémorragies postpartum, de saignements maternels, de transfusions de plaquettes avant ou après l'accouchement et du taux d'hémoglobine est observée dans le groupe traité par des IgIV, par rapport au groupe traité par des corticostéroïdes [Sun *et al.*, 2016]. Il faut toutefois préciser que les femmes incluses dans le groupe traité par les corticostéroïdes dans l'étude de Sun et ses collaborateurs présentaient toutes un état de santé qui ne nécessitait aucun traitement.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV pour le traitement de la thrombopénie immune durant la grossesse est jugé modéré (voir le tableau E-21 de l'annexe E).

En résumé...

- Selon les documents retenus sur le traitement de la thrombopénie immune durant la grossesse :
 - Il n'y a aucune différence significative entre le traitement par les IgIV et le traitement par les corticostéroïdes pour ce qui est du taux de plaquettes chez la mère à la suite de l'accouchement (**niveau de preuve modéré**).

Tableau 24 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV, comparativement aux corticostéroïdes, pour traiter la thrombopénie immune durant la grossesse

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Âge des participantes à l'inclusion	Nombre total de cas (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Sun, 2016, Canada (2000 à 2014)	Étude de cohorte rétrospective (Multisites)	Âge moyen (± écart-type) : IgIV : 31,1 ± 4,8 ans Comparateur : 30,5 ± 5,1 ans	n = 98 grossesses chez 91 femmes (IgIV : 47 grossesses Comparateur : 51 grossesses [prednisone : 46 dexaméthasone : 4 prednisone + dexaméthasone : 1])	IgIV : Dose moyenne de 1 g/kg Comparateur : Prednisone : dose moyenne initiale de 0,65 mg/kg (75 % des patientes qui ont reçu 0,5 à 1,0 mg/kg/jour pendant une durée médiane de 10 jours) OU dexaméthasone : 40 mg/jour OU une combinaison de prednisone et de dexaméthasone	Réponse de la mère au traitement¹	18/47 (38 %)	20/51 (39 %)	p = 0,85
					Taux de plaquettes chez la mère à l'accouchement (x10⁹/l)	68,7	77,3	p = 0,71
					Taux de saignements avant l'accouchement	5/47 (10,6 %)	3/51 (5,9 %)	p = 0,3
					Taux de saignements après l'accouchement	9/47 (19,1 %)	6/51 (11,8 %)	p = 0,33
					Taux de mortalité à la naissance	0/42 (0 %)	2/51 (3,9 %)	p = 0,49
					Taux de transfusions péripartum (tous produits sanguins confondus)	9/47 (19,1 %)	3/51 (5,9 %)	p = 0,05
					Résultats composites chez la mère²	22/47 (46,8 %)	12/51 (23,5 %)	p = 0,02
					Taux de plaquettes chez le nouveau-né à la naissance (x 10⁹/l ± écart-type)	182 ± 104	181 ± 104	p = 0,89
Wang, 2017, Chine (2014 à 2016)	Étude de cohorte rétrospective (Multisites)	Âge moyen (± écart-type) : 27,9 ± 3,4 ans	n = 34 grossesses (IgIV : 23 Comparateur : 11)	IgIV : 0,4 mg/kg par jour pendant 5 jours Comparateur : 1 mg/kg/jour de prednisolone pendant 5 à 7 jours ou 20 mg/jour de dexaméthasone (IV) pendant 3 à 5 jours	Nombre de patientes dont le taux de plaquettes 7 jours après l'accouchement est < 50 x 10⁹/l	10/23 (43,5)	3/11 (27,3 %)	p = 0,465 (pour nombre de plaquettes > 50 x 10 ⁹ /l)
					50 à 100 x 10 ⁹ /l	9/23 (39,1 %)	7/11 (63,6 %)	
					< 100 x 10 ⁹ /l	4/23 (17,4 %)	1/11 (9,1 %)	

Abréviations : IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse

¹ Taux de plaquettes supérieur ou égal à 100 x 10⁹/l (réponse complète) ou de 30 à 100 x 10⁹/l et un doublement du taux de base des plaquettes (réponse partielle)

² Paramètre combinant les hémorragies postpartum, les transfusions de plaquettes avant ou après l'accouchement, le niveau d'hémoglobine et le taux de saignements chez la mère

2.2.24. Thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 1 étude de cohorte rétrospective [Bakchoul *et al.*, 2014] et 1 ECRNA comparé à une cohorte historique [Kornfeld *et al.*, 1996] qui évaluent l'efficacité des IgIV pour le traitement de la thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale, soit 1 étude qui compte 17 nouveau-nés et 1 étude qui compte 22 fœtus.

Dans l'étude de Bakchoul et ses collaborateurs, les mères des nouveau-nés présentaient des anticorps anti-HPA-1b et les nouveau-nés étaient tous atteints de thrombopénie allo-immune grave et inattendue [Bakchoul *et al.*, 2014]. Dans cette étude, la thrombopénie des nouveau-nés a été traitée soit par une transfusion unique de plaquettes (8 nouveau-nés), soit par une transfusion de plaquettes combinée à un traitement par des IgIV (sans aucune précision sur la posologie; 7 nouveau-nés), soit par une transfusion de plaquettes HPA-1bb compatibles (2 nouveau-nés). Les résultats de cette étude ne montrent aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement pour ce qui est du taux de plaquettes ($p = 0,325$). Aucun saignement important ni hémorragie intracrânienne n'ont été observés dans l'ensemble de la cohorte.

Dans l'ECRNA comparé à une cohorte historique de Kornfeld et ses collaborateurs, une dose d'IgIV de 1 g/kg par semaine a été administrée à la mère lorsque le taux de plaquettes du fœtus, mesuré par cordocentèse, était inférieur à $130 \times 10^9/l$ entre la 16^e et la 31^e semaine de grossesse [Kornfeld *et al.*, 1996]. Les 10 femmes enceintes sélectionnées pour participer à cette étude avaient toutes un antécédent de thrombopénie allo-immune lors d'une grossesse précédente. Le groupe témoin était constitué de 12 nouveau-nés, nés de ces 10 femmes lors d'une grossesse précédente durant laquelle aucun traitement n'avait été administré pour traiter la thrombopénie. Les résultats obtenus montrent une augmentation statistiquement significative du taux moyen de plaquettes à la naissance dans le groupe traité par des IgIV, par rapport au groupe non traité ($126 \times 10^9/l$ contre $23 \times 10^9/l$, $p = 0,001$). De plus, Kornfeld et ses collaborateurs indiquent que les nouveau-nés du groupe traité par des IgIV ne présentent aucun saignement ou hémorragie intracrânienne, comparativement au groupe témoin, où 9 enfants présentaient des signes de saignement (hématome, purpura ou pétéchie) et 2 enfants, une hémorragie intracrânienne [Kornfeld *et al.*, 1996]. Enfin, seulement 1 femme traitée par des IgIV a perdu son enfant au cours de la 16^e semaine de grossesse, alors que 1 femme du groupe témoin a donné naissance à un enfant mort-né [Kornfeld *et al.*, 1996].

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 2 revues systématiques sur le sujet [Baker *et al.*, 2019; Winkelhorst *et al.*, 2017]. Dans la revue de Winkelhorst et ses collaborateurs, les auteurs indiquent que les résultats mettent en évidence l'efficacité des IgIV, combinées ou non à des corticostéroïdes, pour traiter la thrombopénie allo-immunes fœtale ou néonatale. Ils signalent toutefois que les informations sont insuffisantes pour indiquer spécifiquement la dose optimale d'IgIV et l'âge gestationnel le mieux indiqué pour commencer le traitement. Par ailleurs, Baker et

ses collaborateurs concluent que les études disponibles ne permettent pas de démontrer clairement que l'ajout d'un traitement par des IgIV apporte un bénéfice additionnel aux transfusions de plaquettes dans les cas de thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale. Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgIV dans cette indication est jugé insuffisant (voir le tableau E-22 de l'annexe E).

En résumé...

- Selon les documents retenus sur le traitement de la thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale :
 - Les données ne permettent pas de déterminer l'efficacité des IgIV pour le traitement de la thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale (**niveau de preuve insuffisant**).

Tableau 25 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgIV, comparativement à une transfusion de plaquettes ou à aucun traitement, pour traiter la thrombopénie allo-immune foetale ou néonatale

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Transfusion de plaquettes + IgIV vs transfusion de plaquettes vs transfusion de plaquettes HPA-1bb compatibles								
Bakchoul, 2014, Allemagne et Canada (Aucune précision sur la période)	Étude de cohorte rétrospective (Multisites)	Âge médian : Nouveau-nés Âge médian de gestation : 36 semaines	n = 17 (IgIV : 8 Comparateur : 9)	IgIV : (posologie non précisée) + transfusion de plaquettes Comparateur : transfusion de plaquettes (7) ou transfusion de plaquettes HPA-1bb (2)	Taux moyen de plaquettes après le traitement (x 10⁹/l) Incidence d'hématome ou de pétéchie Incidence de saignement grave Incidence d'hémorragie intracrânienne	70 7/8 (87,5 %) 0/8 (0 %) 0/8 (0 %)	57 6/9 (66,7 %) 0/9 (0 %) 0/9 (0 %)	p = 0,325 p = 0,315 6*
IgIV associées ou non à une transfusion de plaquettes chez la mère vs aucun traitement chez la mère								
Kornfeld, 1996, Canada (1988-1993)	ECRNa (comparé à une cohorte historique) (1 seul site)		n = 21 (IgIV : 10 Comparateur : 12)	IgIV : 1 g/kg par semaine lorsque le taux de plaquettes du fœtus est inférieur à 130 x 10 ⁹ /l Comparateur : Aucun traitement (Grossesses précédentes des femmes qui participent à l'étude)	Incidence d'hémorragie intracrânienne Incidence de saignement (pétéchie, hématome ou purpura) Taux de mortalité Taux moyen de plaquettes à la naissance (x 10⁹/l)	0/10 (0 %) 0/10 (0 %) 1/10 (10 %) 126	2/11 (18,2 %) 7/11 (64 %) 1/11 (9 %) 23	p = 0,307 4* p = 0,061 1* p = 0,943 5* p = 0,001

Abréviations : ECRNa : essai clinique à répartition non aléatoire; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse

* valeur p calculée à partir de https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php

2.3. Innocuité des IgIV

2.3.1. Risque d'effets indésirables estimé dans les études primaires

Lors de la recherche documentaire sur l'efficacité d'un traitement par des IgIV dans les 25 indications hématologiques à l'étude dans le présent rapport, 33 études primaires évaluant l'innocuité des IgIV ont été retenues, soit 22 ECRA, 1 étude de cohorte prospective et 10 études de cohortes rétrospectives. Les résultats de ces études sont présentés dans le tableau 26.

2.3.1.1. IgIV comparées à un placebo ou à aucun traitement

Au total, 15 études primaires ont rapporté des données comparant l'innocuité des IgIV à celle de ne donner aucun traitement, alors que 5 études primaires ont rapporté des données comparant l'innocuité des IgIV à celle d'un placebo. Parmi les études faisant appel à un groupe non traité pour comparateur, une seule a rapporté des effets indésirables (EI) dans le groupe comparateur, soit des saignements dans des cas de thrombopénie immune, alors que 4 études ont rapporté des EI dans le groupe traité par des IgIV (taux d'incidence de 5 % à 33 %) [Heitink-Polle *et al.*, 2018; Elalfy *et al.*, 2017; Corvaglia *et al.*, 2012; Klaesson *et al.*, 1995]. Les EI rapportés étaient généralement mineurs cependant, 1 étude a rapporté 5 cas de mortalité associée à une maladie veino-occlusive chez des patients greffés du groupe traité par des IgIV, mais aucun cas dans le groupe non traité (5/45 contre 0/53, $p = 0,080$) [Klaesson *et al.*, 1995]. Toutefois, une autre étude portant sur une grande cohorte de patients greffés ne rapporte aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne le taux de maladie hépatique veino-occlusive [Sullivan *et al.*, 1998]. L'étude d'Ammann et ses collaborateurs [2016] rapporte une augmentation statistiquement significative du risque d'événement thrombotique artériel (0 à 1 jour après le traitement : risque relatif instantané (RRI) = 3,40; IC à 95 % : 1,25 à 9,25) ou veineux (31 à 90 jours après le traitement : RRI = 2,4; IC à 95 % : 1,25 à 4,82) chez les patients âgés de plus de 65 ans atteints d'un cancer hématologique et traités par des IgIV, par rapport au même type de patients non traités. Une autre étude a également rapporté un nombre plus élevé de cas d'entérocolite nécrosante dans le groupe traité par des IgIV que dans le groupe non traité chez des enfants atteints de la maladie hémolytique du nouveau-né, cette différence n'étant toutefois pas statistiquement significative (2/54 contre 0/34; $p = 0,451$) [Corvaglia *et al.*, 2012].

Parmi les études dans lesquelles un traitement par un placebo a servi de comparateur, 2 études rapportent une augmentation statistiquement significative des EI dans le groupe traité par des IgIV, par rapport aux résultats obtenus dans le groupe traité par un placebo (augmentation de 23 % à 65,3 %; $p = 0,002$ à $0,011$) [Cordonnier *et al.*, 2003; Boughton *et al.*, 1995], alors qu'une autre étude montre une tendance vers une augmentation des EI dans le groupe traité par des IgIV comparativement au groupe traité par un placebo ($p = 0,062$) [CGSICLL, 1988]. Les EI rapportés étaient généralement mineurs, mais une étude a rapporté un taux plus élevé de maladie veino-occlusive post-greffe dans le

groupe traité par des IgIV que dans le groupe traité par un placebo (6/48 [13 %] contre 0/50 [0 %]; $p = 0,073$) [Cordonnier *et al.*, 2003].

2.3.1.2. IgIV comparées aux corticostéroïdes

Au total, 8 études primaires, soit 6 ECRA et 2 études de cohortes rétrospectives, rapportent des données comparant l'innocuité d'un traitement par des IgIV à celle d'un traitement par des corticostéroïdes (prednisone, méthylprednisolone ou dexaméthasone) dans l'une des indications hématologiques à l'étude [Kumar *et al.*, 2005; Erduran *et al.*, 2003; Hedlund-Treutiger *et al.*, 2003; Duru *et al.*, 2002; Fujisawa *et al.*, 2000; Gereige et Barrios, 2000; Rosthoj *et al.*, 1996; Blanchette *et al.*, 1994]. Toutes ces études ont rapporté des EI dans le groupe traité par des IgIV, soit principalement des céphalées, de la fièvre, des nausées et des vomissements. Un taux d'EI significativement plus élevé que celui obtenu dans le groupe traité par des corticostéroïdes a été observé dans le groupe traité par des IgIV dans l'étude de Blanchette et ses collaborateurs (16 % contre 0 %, $p < 0,05$) et dans l'étude de Rosthoj et ses collaborateurs (61 % contre 20 %, $p = 0,020$) alors qu'un taux d'EI significativement plus faible dans le groupe traité par des IgIV a été rapporté dans les études d'Erduran et ses collaborateurs (22,7 % contre 100 %, $p = 0,0002$) et de Kumar et ses collaborateurs (31 % contre 62 %, $p = 0,008$). De plus, 4 études ne rapportent aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement, ni aucune tendance claire à l'avantage de l'un ou l'autre des traitements. Enfin, aucune de ces études n'a rapporté d'effet indésirable grave (EIG).

2.3.1.3. IgIV comparées aux Ig anti-D

Au total, 8 études primaires, soit 5 ECRA et 3 études de cohortes rétrospectives, ont rapporté des données comparant l'innocuité du traitement par des IgIV à celle du traitement par des Ig anti-D dans une des indications hématologiques à l'étude dans le présent rapport [Koochakzadeh *et al.*, 2018; Donga *et al.*, 2017; Alioglu *et al.*, 2013; Farahmandinia *et al.*, 2010; Kane *et al.*, 2010; Son *et al.*, 2008; Kumar *et al.*, 2005; Blanchette *et al.*, 1994]. Toutes ces études ont rapporté des EI dans le groupe traité par des IgIV, soit principalement des céphalées, de la fièvre, des frissons, des nausées et des vomissements. Un taux d'EI significativement plus élevé que celui obtenu dans le groupe traité par des Ig anti-D a été observé dans le groupe traité par des IgIV dans l'étude de Blanchette et ses collaborateurs (16 % contre 3 %, $p < 0,05$), dans l'étude de Kumar et ses collaborateurs (31 % contre 11,6 %, $p = 0,021$) et dans l'étude de Donga et ses collaborateurs (21,1 % contre 13,8 %, $p < 0,05$), alors que 4 études ne rapportent aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement, une tendance vers un taux d'EI plus élevé dans le groupe traité par des IgIV étant toutefois observée. De plus, les résultats de seulement 1 étude montrent un taux d'EI significativement plus faible dans le groupe traité par des IgIV que dans le groupe traité par des Ig anti-D (≈ 20 % contre ≈ 58 %, $p < 0,01$) [Kane *et al.*, 2010].

Enfin, peu d'EIG ont été rapportés dans le groupe traité par des IgIV, soit seulement 2 cas de méningite aseptique et 12 cas d'anémie hémolytique dans l'étude de Donga et ses collaborateurs (14/1 061 ou 1,3 %), alors que 10 cas d'anémie hémolytique dans le

groupe traité par des Ig anti-D (10/465 ou 2,2 %) ont été rapportés dans la même étude et 2 cas d'hémolyse sévère dans le même groupe de traitement ont été rapportés dans l'étude de Koochakzadeh et ses collaborateurs (0/48 contre 2/48, $p = 0,135$).

Tableau 26 Synthèse des résultats sur l'innocuité d'un traitement par des IgIV, comparée à celle d'un placebo, d'un traitement par des corticostéroïdes ou par des Ig anti-D ou à aucun traitement, dans les indications hématologiques à l'étude

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Indication)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats	Résultats			Nature des EI rapportés avec les IgIV
					IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
Comparateur : Aucun traitement								
Klaesson, 1995, Suède (1989 à 1994)	Cohorte prospective comparée à une cohorte rétrospective (Greffe de cellules souches hématopoïétiques)	n = 98	IgIV : 500 mg/kg toutes les semaines durant les 3 premiers mois post-greffe	EIG	5/45 (11,1 %)	0/53 (0 %)	p = 0,080*	Mortalité causée par une maladie veino-occlusive
Sullivan, 1998, États-Unis (1986 à 1993)	ECRA (analyse rétrospective) (Greffe de cellules souches hématopoïétiques)	n = 633	IgIV : 500 mg/kg/semaine ou 100 mg/kg tous les 3 jours durant les 3 premiers mois post-greffe Certains participants ont reçu des IgIV jusqu'à 1 an après la greffe.	EIG	115/318 (36,2 %)	120/315 (38,1 %)	n. s.	Maladie hépatique veino-occlusive
				EIG	32/318 (10,1 %)	31/315 (9,8 %)	n. s.	Maladie hépatique veino-occlusive grave
Ammann, 2016, États-Unis (1992 à 2010)	Cohorte rétrospective (Hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer)	n = 10 759	IgIV : aucune précision.	EIG (taux pour 100 personnes-années)	J0 à 1 : 7,45 J2 à 15 : 3,25 J16 à 30 : 2,11 J31 à 90 : 2,05	2,25	J0 à 1 : 3,40 (1,25 à 9,25) J2 à 15 : 1,56 (0,86 à 2,80) J16 à 30 : 0,88 (0,43 à 1,81) J31 à 90 : 0,95 (0,45 à 1,99)	Événements thromboemboliques artériels
					J0 à 15 : 1,41 J16 à 30 : 1,58 J31 à 90 : 2,82	1,17	J0 à 15 : 1,18 (0,51 à 2,75) J16 à 30 : 1,39 (0,57 à 3,40) J31 à 90 : 2,46 (1,25 à 4,82)	Événements thromboemboliques veineux
Miqdad, 2004, Arabie saoudite (2000 à 2002)	ECRA ouvert (Maladie hémolytique du nouveau-né)	n = 112	IgIV : 500 mg/kg (dose unique)	EI	0/56 (0 %)	0/56 (0 %)	s. o.	Aucun EI observé (y compris fièvre, réaction allergique, hémolyse et surcharge volumique)
Nasserí, 2006, Iran (2003 à 2004)	ECRA ouvert (Maladie hémolytique du nouveau-né)	n = 34	IgIV : 500 mg/kg x 3 doses administrées à 12 heures d'intervalle	EI	0/17 (0 %)	0/17 (0 %)	s. o.	Aucun EI observé (y compris fièvre, réaction allergique, hémolyse et surcharge volumique)

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Indication)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats	Résultats			Nature des EI rapportés avec les IgIV
					IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
Pishva, 2000, Iran (1998 à 1999)	ECRA ouvert (Maladie hémolytique du nouveau-né)	n = 40	IgIV : 500 mg/kg (dose unique)	EI	0/20 (0 %)	0/20 (0 %)	s. o.	Aucun EI observé
Rübo, 1992, Allemagne (1989 à 1990)	ECRA ouvert (Maladie hémolytique du nouveau-né)	n = 32	IgIV : 500 mg/kg (dose unique)	EI	0/16 (0 %)	0/16 (0 %)	s. o.	Aucun EI observé
Tanyer, 2001, Turquie (1996 à 1998)	ECRA (répartition dans les groupes de traitement selon l'ordre d'admission) (Maladie hémolytique du nouveau-né)	n = 61	IgIV : 500 mg/kg (dose unique ou répétée pendant 3 jours consécutifs)	EI	Dose unique : 0/20 (0 %) Doses multiples : 0/20 (0 %)	0/21 (0 %)	s. o.	Aucun EI observé
Beken, 2014, Turquie (2006 à 2011)	Étude de cohorte rétrospective (Maladie hémolytique du nouveau-né)	n = 117	IgIV : 1 g/kg	EI	0/71 (0 %)	0/46 (0 %)	s. o.	Aucun EI observé (y compris anaphylaxie, hypersensibilité, thrombose, embolie pulmonaire, insuffisance rénale, méningite aseptique)
Corvaglia, 2012, Italie (1999 à 2009)	Étude de cohorte rétrospective (Maladie hémolytique du nouveau-né)	n = 88	IgIV : 0,5 g/kg d'IgIV, suivie si nécessaire d'une 2 ^e dose après 12 heures et d'une 3 ^e dose après 72 heures	EIG	2/54 (3,7 %)	0/34 (0 %)	p = 0,451*	Entérocolite nécrosante
Demirel, 2011, Turquie (2007 à 2010)	Étude de cohorte rétrospective (Maladie hémolytique du nouveau-né)	n = 39	IgIV : 1 g/kg (dose unique ou répétée pendant 2 jours consécutifs)	EI	1 dose : 0/15 (0 %) 2 doses : 0/10 (0 %)	0/14 (0 %)	s. o.	Aucun EI observé (y compris réaction allergique, insuffisance rénale, respiration sifflante, méningite aseptique)
Mukhopadhyay, 2003, Inde (2000 à 2002)	Étude de cohorte rétrospective (Maladie hémolytique du nouveau-né)	n = 34	IgIV : 1 g/kg répartie sur 2 jours	EI	0/8 (0 %)	0/26 (0 %)	s. o.	Aucun EI observé
Dooren, 1994, Pays-Bas (1989 à 1991)	ECRA ouvert (Maladie hémolytique du fœtus)	n = 20	IgIV : 85,7 ± 11,6 mg/kg	EI	0/10 (0 %)	0/10 (0 %)	s. o.	Aucun EI observé
Elalfy, 2017, Égypte (2015 à 2016)	ECRA ouvert (Thrombopénie immune aiguë chez l'enfant)	n = 48	IgIV : 1 g/kg (dose unique)	EI	8/24 (33,3 %)	6/24 (25 %)	p = 0,523*	Céphalées, vomissements, fièvre

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Indication)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats	Résultats			Nature des EI rapportés avec les IgIV
					IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
Heitink-Polle, 2018, Pays-Bas (2009 à 2015)	ECRA ouvert (Thrombopénie immunitaire aiguë chez l'enfant)	n = 200	IgIV : 0,8 g/kg (dose unique)	EI	5/100 (5 %)	0/100 (0 %)	p = 0,103*	Réaction allergique, nausées, vomissements, céphalées
Comparateur : Placébo								
Cordonnier, 2003, France (1998 à 2000)	ECRA (Greffe de cellules souches hématopoïétiques)	n = 200	IgIV : 500 mg/kg Placébo : Solution de dextrose à 5 %	EI	16/48 (33 %)	5/50 (10 %)	p = 0,011*	Fièvre, éruption cutanée, hypotension, frissons, céphalée, nausées, vomissements, arthralgie
				EIG	6/48 (13 %)	0/50 (0 %)	p = 0,073*	Maladie veino-occlusive sévère (stade III), méningite aseptique
Santos, 2013, Brésil (Période non précisée)	ECRA à double insu et placébo (Maladie hémolytique du nouveau-né)	n = 92	IgIV : 500 mg/kg (dose unique) Placébo : Solution saline	EI	0/46 (0 %)	0/46 (0 %)	s. o.	Aucun EI observé (y compris kernictère, surdité, entérocolite nécrosante)
Smits-Wintjens, 2011, Pays-Bas (Période non précisée)	ECRA à double insu et placébo (Maladie hémolytique du nouveau-né)	n = 80	IgIV : 750 mg/kg (dose unique) Placébo : Solution de glucose à 5 %	EI	0/41 (0 %)	0/39 (0 %)	s. o.	Aucun EI observé (y compris hypotension, tachycardie, réaction allergique)
Cooperative Group for the Study of Immunglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia (CGSICLL), 1988, Europe et Amérique du Nord (Période non précisée)	ECRA (Hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer)	n = 81 (1 235 perfusions au total)	IgIV : 400 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 1 an Placébo : Solution de chlorure de sodium (0,9 %)	EI	16/614 (2,6 %)	7/621 (1,1 %)	p = 0,062*	Fièvre, frissons, fatigue
Boughton, 1995, Royaume-Uni (Période non précisée)	ECRA à double insu (Hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer)	n = 42	IgIV : 18 g toutes les 3 semaines (augmentée à 24 g/kg en cas d'échec du traitement) Placébo : Perfusion de 0,6 g d'albumine humaine	EI	21/24 (87,5 %)	4/18 (22,2 %)	p = 0,002*	Fièvre, céphalées, léthargie, rigidité musculaire, transpiration, hypothermie, inflammation autour de la canule

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Indication)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats	Résultats			Nature des EI rapportés avec les IgIV
					IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
Comparateur : Corticostéroïdes								
Blanchette, 1994, Canada (1988 à 1991)	ECRA ouvert (Thrombopénie immunitaire aiguë chez l'enfant)	n = 108	IgIV : 0,8 g/kg (dose unique) ou 1 g/kg/jour pendant 2 jours Prednisone : 4 mg/kg/jour, divisée en 3 doses	EI	0,8 g : 18 % 1 g : 16 %	0 %	p < 0,05	Céphalées, nausée, vomissements, fièvre EI associé à la prednisone : prise de poids moyenne de 4 % à 5 % plus importante qu'avec IgIV (p = 0,001)
Fujisawa, 2000, Japon (1995 à 1998)	ECRA ouvert (Thrombopénie immunitaire aiguë chez l'enfant)	n = 119	IgIV : 1g/kg pendant 1 ou 2 jours Prednisolone : 2 mg/kg/jour (max. : 60 mg) pendant 2 semaines, puis diminution et arrêt après 21 jours (administration par voie orale) Méthylprednisolone (MP) : 5 mg/kg/jour pendant 5 jours Méthylprednisolone IV par intermittence : 30 mg/kg/jour (max. 1000 mg) pendant 3 jours (MP IV)	EI	3/32 (9,3 %)	Prednisolone : 3/29 (10,3 %) MP : 4/31 (12,9 %) MP (IV par intermittence) : 1/27 (3,7 %)	n. s.	Fièvre, nausées
Rosthoj, 1996, Danemark (1991 à 1992)	ECRA ouvert (Thrombopénie immunitaire aiguë chez l'enfant)	n = 43	IgIV : 1 g/kg (dose unique) Méthylprednisolone IV par intermittence : 30 mg/kg (dose unique)	EI	14/23 (61 %)	4/20 (20 %)	p = 0,020*	Céphalées, fièvre, vomissements
Duru, 2002, Turquie (1998 à 2001)	ECRA ouvert (Thrombopénie immunitaire aiguë chez l'enfant)	n = 24	IgIV : 0,8 g/kg/jour pendant 2 jours Méthylprednisolone : 30 mg/kg/jour pendant 3 jours, suivie de 20 mg/kg/jour pendant 4 jours	EI	7/12 (58 %)	9/12 (75 %)	p = 0,395*	Céphalées, fièvre, éruption cutanée, nausées, vomissements

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Indication)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats	Résultats			Nature des EI rapportés avec les IgIV
					IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
Erduran, 2003, Turquie (Période non précisée)	ECRA ouvert (Thrombopénie immune aiguë chez l'enfant)	n = 42	IgIV : 1 g/kg/jour pendant 2 jours Méthylprednisolone : 30 mg/kg/jour pendant 3 jours, suivie de 20 mg/kg/jour pendant 4 jours (administration orale)	EI	5/22 (22,7 %)	20/20 (100 %)	p = 0,000 2*	Céphalées, fièvre, vomissements, éruption maculaire EI associés à la méthylprednisolone : prise de poids, augmentation de l'appétit, léger aspect cushingoïde avec érythème malaire, inconfort gastrique
Gereige, 2000, Puerto Rico (1989 à 1992)	Étude de cohorte rétrospective (Thrombopénie immune aiguë chez l'enfant)	n = 62	IgIV : 1 g/kg/jour pendant 2 jours Méthylprednisolone : 30 mg/kg/jour pendant 3 jours	EI	0/18 (0 %)	0/44 (0 %)	s. o.	Aucun EI significatif observé
Kumar, 2005, États-Unis (1997 à 2001)	Étude de cohorte rétrospective (Thrombopénie immune aiguë chez l'enfant)	n = 84	IgIV : Aucune précision sur la posologie Stéroïdes : Aucune précision sur le traitement	EI	13/42 (31 %)	26/42 (62 %)	p = 0,008*	Céphalées, nausée, irritabilité EI associés aux stéroïdes : gastrite, prise de poids, trouble du sommeil, fatigue, irritabilité
Hedlund-Treutiger, 2003, Suède (Période non précisée)	ECRA ouvert (y compris quelques patients en croisé) (Thrombopénie immune chronique chez l'enfant)	n = 23	IgIV : 800 mg/kg répétée si le taux de plaquettes < 30 x 10 ⁹ /l le 3 ^e jour, puis tous les 28 jours Dexaméthasone (par voie orale) : 0,6 mg/kg par jour pendant 4 jours tous les 28 jours	EI	10/11 (91 %)	19/20 (95 %)	p = 0,684*	Céphalées, nausée, fièvre, vomissements, hypertension transitoire EI associés à la dexaméthasone : céphalées, symptômes psychiatriques, augmentation de l'appétit, troubles du sommeil, fièvre, myalgie, signes du syndrome de Cushing, fatigue, rougeur du visage
Comparateur : Ig anti-D								
Blanchette, 1994, Canada (1988 à 1991)	ECRA ouvert (Thrombopénie immune aiguë chez l'enfant)	n = 107	IgIV : 0,8 g/kg (dose unique) ou 1 g/kg/jour pendant 2 jours Ig anti-D : 25 µg/kg/jour pendant 2 jours	EI	0,8 g : 18 % 1 g : 16 %	3 %	p < 0,05	Céphalées, nausées, vomissements, fièvre
				EIG	0,8 g : 2/35 6 % 1 g : 4/34 12 %	9/38 24 %	vs 0,8 g : p = 0,057* vs 1 g : p = 0,206*	Chute de la concentration d'hémoglobine à un niveau inférieur à 100 g/l
Son, 2008, Corée (2002 à 2007)	ECRA ouvert (Thrombopénie immune aiguë chez l'enfant)	n = 54	IgIV : 1 g/kg/jour pendant 2 jours Ig anti-D : 50 µg/kg (dose unique)	EI	13/29 45 %	6/25 25 %	p = 0,494	Céphalées, fièvre, frissons

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Indication)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats	Résultats			Nature des EI rapportés avec les IgIV
					IgIV	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
Farahmandinia, 2010, Iran (Période de 2 ans, dates non précisées)	ECRA ouvert (Thrombopénie immune aiguë chez l'enfant)	n = 43	IgIV : 2 g/kg, répartie sur 3 à 5 jours Ig anti-D : 50 µg/kg (dose unique)	EI	4/27 14,8 %	0/16 0 %	p = 0,244*	Céphalées, fièvre, frissons, hypotension, étourdissements
Alioglu, 2013, Turquie (Période non précisée)	ECRA ouvert (Thrombopénie immune aiguë chez l'enfant)	n = 78	IgIV : 400 mg/kg/jour pendant 5 jours Ig anti-D : 50 ou 75 µg/kg (dose unique)	EI	4/39 10,3 %	0/39 0 %	p = 0,136*	Céphalées, nausée
Koochakzadeh, 2018, Iran (2008)	ECRA en double insu, (Thrombopénie immune aiguë chez l'enfant)	n = 96	IgIV : 1 g/kg/jour pendant 2 jours Ig anti-D : 75 µg/kg (dose unique)	EI	7/48 14,6 %	5/48 10,4 %	p = 0,540*	Céphalées, fièvre, frissons
				EIG	0/48 (0 %)	2/48 (4,2 %)	p = 0,135	Aucun EIG significatif associé aux IgIV
Kumar, 2005, États-Unis (1997 à 2001)	Étude de cohorte rétrospective (Thrombopénie immune aiguë chez l'enfant)	n = 102	IgIV : Aucune précision sur la posologie Ig anti-D : Aucune précision sur le traitement	EI	13/42 (31 %)	7/60 (11,6 %)	p = 0,021*	Céphalées, nausées, irritabilité
Kane, 2010, États-Unis (2003 à 2008)	Étude de cohorte rétrospective (Thrombopénie immunitaire aiguë chez l'enfant)	n = 53	IgIV : 1 g/kg (dose unique) Ig anti-D : 75 µg/kg (dose unique)	EI	≈ 20 %	≈ 58 %	p < 0,01	Fièvre, frissons, rigidité musculaire, nausée, vomissements, céphalées
Donga, 2017, États-Unis (2007 à 2012)	Étude de cohorte rétrospective (Thrombopénie immune)	n = 1 243 (1 526 périodes de traitement)	IgIV : Aucune précision Ig anti-D : Aucune précision	EI	224/1 061 (21,1 %)	64/465 (13,8 %)	p < 0,05	Céphalées, arthralgie, nausées, vomissements, douleurs musculaires, maux de dos, fatigue, toux, dyspnée, fièvre, diarrhée, congestion nasale, infections
				EIG	14/1 061 (1,3 %)	10/465 (2,2 %)	n. s.	Anémie hémolytique, méningite aseptique

Abréviations : ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; EI : effet indésirable; EIG : effet indésirable grave; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; IV : par voie intraveineuse; n. s. : non significatif

* valeur p calculée à partir de https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php

2.3.2. Effets indésirables décrits dans les monographies

Les monographies de 9 préparations d'IgIV homologuées pour un usage dans une indication en hématologie ont été consultées [CSL Behring Canada, 2019a; CSL Behring Canada, 2019b; Octapharma Canada, 2019b; Octapharma Canada, 2019a; Shire Pharma Canada, 2018a; Shire Pharma Canada, 2018b; Grifols Canada, 2017; Grifols Canada, 2016; Octapharma Canada, 2016]. Les résultats sont présentés dans le tableau F-1 de l'annexe F, et ils sont divisés en quatre sections distinctes : les EI décrits dans la rubrique sur les mises en garde et les précautions (toutes indications confondues); les EI décrits de façon générale (toutes indications confondues); les EI rapportés lors des essais cliniques portant sur des indications hématologiques particulières (principalement la thrombopénie immune); et les EI signalés après la commercialisation (toutes indications confondues).

Les EI décrits dans les monographies sous la rubrique sur les mises en garde et les précautions sont (tous produits confondus) : événements thromboemboliques, hémolyse ou anémie hémolytique, dysfonction ou insuffisance rénale aiguë, néphropathie osmotique, décès (associé à l'altération rénale), méningite aseptique (ou à liquide clair), œdème pulmonaire non cardiogénique (syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel), réaction anaphylactique ou chute de la tension artérielle, hyperprotéïnémie, augmentation de la viscosité sérique, hyponatrémie et interférence avec les analyses de laboratoire.

Les EI non graves décrits dans les monographies sous la rubrique sur les généralités des produits d'Ig (tous produits confondus) sont : anxiété, bouffées vasomotrices, respiration sifflante, crampes abdominales, myalgie, arthralgie, étourdissements, éruption cutanée, céphalées, fièvre, fatigue, frissons, urticaire, nausées, vomissements, tremblements, maux de dos, douleurs thoraciques, crampes musculaires, modification de la tension artérielle et augmentation du rythme cardiaque. Les EI graves (EIG) sont : anémie hémolytique ou hémolyse, réactions allergiques ou anaphylactiques, méningite aseptique réversible, insuffisance rénale aiguë, réactions thromboemboliques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde). Toutefois, la diminution du débit de perfusion permettrait généralement de limiter l'apparition de ces symptômes ou de les diminuer rapidement.

D'autres types d'EI ont également été signalés (tous produits confondus) après la commercialisation des produits : œdème pulmonaire, hyperhidrose, atteinte pulmonaire liée à la perfusion, réaction positive au test de Coombs, hypoxémie, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel, cyanose, bronchospasme, arrêt cardiaque, collapsus vasculaire, coma, convulsions, photophobie, syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse, érythème polymorphe, dermatose bulleuse, pancytopénie, jaunisse, hyperbilirubinémie, hémoglobinurie, hématurie, chromaturie et dysfonction hépatique. Toutefois, comme il est souligné dans les monographies, ces effets sont signalés de façon volontaire et ils proviennent d'une population dont la taille est inconnue. Ainsi, il n'est pas possible de procéder à une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament.

2.3.3. Avis de Santé Canada et de la Food and Drug Administration

Santé Canada a publié, le 9 octobre 2014, un avis indiquant que l'information sur tous les produits d'immunoglobulines avait été mise à jour à la suite d'un examen de leur innocuité pour renforcer les avertissements concernant le risque, rare mais grave, de formation de caillot sanguin (événements thrombotiques) [Santé Canada, 2014]. L'avis précise que les événements signalés sont survenus chez des patients qui présentent ou non un facteur de risque, et qu'ils peuvent survenir, peu importe la dose d'immunoglobulines injectée ou la voie d'administration.

Santé Canada a par ailleurs publié, en octobre 2009, un communiqué sur un autre EI rare résultant de l'usage des IgIV : l'hémolyse [Santé Canada, 2009]. Une définition uniforme des cas d'hémolyse associée aux IgIV a été proposée pour aider à investiguer et à signaler les cas suspects. Dans une analyse des cas d'EI effectuée par Santé Canada à l'aide de cette définition, les facteurs de risque d'hémolyse comprenaient l'appartenance des patients au groupe A ou AB et une forte dose totale d'IgIV (≥ 2 g/kg).

Les risques de thrombose et d'hémolyse ont également fait l'objet d'une communication de la part de la Food And Drug Administration (FDA) aux États-Unis, en novembre 2012 et 2013 [FDA, 2013; FDA, 2012]. Concernant l'hémolyse, la FDA a précisé qu'une attention accrue devait être portée à ce risque potentiel chez les patients qui reçoivent des Ig, en particulier ceux chez qui le risque est plus élevé, à savoir les patients d'un autre groupe sanguin que le groupe O, ceux qui présentent un état inflammatoire sous-jacent ainsi que les patients qui reçoivent de fortes doses d'Ig. La FDA a ajouté que les signes et les symptômes d'hémolyse devaient être surveillés – ils incluent fièvre, frissons et urine foncée – et qu'en cas de survenue de l'un d'eux, les analyses de laboratoire appropriées devaient être effectuées. En 1998, la FDA a en outre publié une alerte sur les précautions à prendre pour réduire le risque potentiel d'insuffisance rénale aiguë associée à l'administration d'IgIV. Des données indiquaient, notamment, que les produits contenant du sucrose étaient plus susceptibles d'entraîner ce type de complication [FDA, 1998].

2.3.4. Incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec

Un rapport de l'INSPQ sur les accidents transfusionnels survenus au Québec en 2016 [INSPQ, 2018b] fait état de 359 déclarations d'accident transfusionnel attribuable possiblement, probablement ou certainement aux IgIV. Parmi celles-ci, 298 déclarations (83,0 %) concernaient des réactions transfusionnelles¹ et correspondaient à un total de 321 réactions.

Les réactions le plus fréquemment rapportées sont les réactions fébriles non hémolytiques (39,6 %), suivies des réactions allergiques mineures (17,8 %), des

¹ Une réaction transfusionnelle est définie, dans le rapport de l'INSPQ [2019], comme « une manifestation clinique ou biologique qui apparaît ou est objectivée pendant, immédiatement ou quelques jours ou semaines après une transfusion et qui n'est pas expliquée par la condition de santé de base du patient ».

céphalées post-IgIV (15,3 %) et de l'intolérance aux IgIV (15,6 %). Ces réactions représentent 88 % des réactions transfusionnelles aux IgIV rapportées en 2016.

Parmi les réactions transfusionnelles graves déclarées², la plus fréquente est l'œdème aigu pulmonaire post-transfusionnel (2,5 %), suivie de la douleur atypique (2,2 %), de la dyspnée aiguë post-transfusionnelle (1,9 %), de la méningite aseptique (1,6 %) et de la réaction hémolytique post-IgIV (1,6 %). D'autres réactions transfusionnelles graves ont été rapportées, lesquelles sont survenues plus rarement (< 1 %), telles que le choc vagal (1 cas), l'embolie pulmonaire (1 cas) et la thrombophlébite profonde (1 cas). Aucun décès possiblement associé à l'administration d'IgIV n'a été déclaré en 2016.

Les résultats sur l'incidence combinée des accidents transfusionnels de 2007 à 2012 montrent la survenue de 4 autres réactions transfusionnelles, soit la réaction sérologique retardée, la surcharge volumique et les réactions hypotensives ou hypertensives, dont la fréquence des cas rapportés se situerait juste après celle des réactions hémolytiques post-IgIV.

2.3.5. Synthèse

Les EI associés aux IgIV qui sont le plus souvent rapportés sont systémiques et ils incluent les céphalées, la fièvre et les frissons. Ils sont habituellement spontanément résolutifs, de sévérité légère à modérée, et ils peuvent généralement être évités par une réduction de la vitesse de perfusion.

Selon les études retenues, le taux d'EI associé aux IgIV est apparu plus élevé que celui associé au placebo ou à l'absence de traitement. Cependant, aucune différence statistiquement significative entre ces types de traitement n'a été rapportée concernant le risque d'EI graves (EIG). De même, aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre le taux d'EI associé aux IgIV et celui associé aux corticostéroïdes alors qu'un taux d'EI associé aux IgIV significativement plus élevé que celui associé aux Ig anti-D a été rapporté. Le taux de patients atteints d'une hémolyse sévère pourrait toutefois être plus faible chez les patients traités par des IgIV que chez les patients traités par des Ig anti-D.

Il est important de souligner que, dans la littérature scientifique, le terme « effet indésirable » est principalement employé pour décrire et rapporter les manifestations non souhaitées qui résultent de l'usage des IgIV. En revanche, au Québec, le terme « réaction transfusionnelle » est employé, parce que les IgIV, des produits sanguins stables, relèvent de l'hémovigilance et non de la pharmacovigilance [INSPQ, 2015]. Ainsi, les réactions transfusionnelles associées aux IgIV le plus fréquemment déclarées au système d'hémovigilance au Québec en 2016 sont les réactions fébriles non

² Les réactions transfusionnelles graves sont définies, dans le rapport de l'INSPQ [2018b], comme « les réactions transfusionnelles qui ont le potentiel d'entraîner une hospitalisation, prolonger une hospitalisation, nécessiter une intervention médicale ou chirurgicale pour prévenir des complications, menacer la vie du receveur, causer des séquelles majeures temporaires ou permanentes (handicap), causer une incapacité physique ou mentale temporaire ou permanente ou entraîner le décès du receveur ».

hémolytiques, suivies des réactions allergiques mineures, des céphalées post-IgIV et de l'intolérance aux IgIV. Les réactions transfusionnelles graves déclarées au système d'hémovigilance correspondent aux EIG rapportés dans la littérature scientifique, hormis les cas de surcharge circulatoire et l'entérocolite nécrosante, cette dernière étant toutefois davantage associée à l'exsanguinotransfusion, qui a été utilisée de pair avec les IgIV dans l'étude en question.

Les risques de thrombose et d'hémolyse ont fait l'objet de communications de la part de Santé Canada et de la FDA.

Bien qu'il soit difficile d'établir la fréquence de chaque type de réaction transfusionnelle, les deux catégories suivantes peuvent être distinguées :

- Les réactions transfusionnelles non graves, telles que : céphalées post-IgIV, réaction fébrile non hémolytique, frissons, éruption cutanée, réaction allergique mineure, asthénie, nausées, vomissements, symptômes de type grippal et douleur atypique. Il s'agit des réactions transfusionnelles le plus fréquemment observées.
- Les réactions transfusionnelles graves, telles que : réaction allergique majeure, réaction thromboembolique, réaction hémolytique immédiate ou retardée, hypertension ou hypotension post-transfusionnelle, méningite aseptique, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel, oedème aigu pulmonaire post-transfusionnel et insuffisance rénale aiguë. Ces réactions transfusionnelles graves sont habituellement rares.

2.4. Efficacité des IgSC

La recherche systématique de la littérature scientifique a permis de retenir 1 ECRA [Vacca *et al.*, 2018] et 1 étude de cohorte rétrospective [Compagno *et al.*, 2014] portant sur l'efficacité des IgSC chez des personnes atteintes d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique. De plus, 1 étude de cohorte rétrospective comparant l'efficacité des IgSC à celle des IgIV chez 58 enfants qui ont subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques a également été retenue [Sundin *et al.*, 2012].

L'ECRA porte sur 46 patients atteints d'un myélome multiple associé à une hypogammaglobulinémie secondaire, qui ont reçu soit une dose d'IgSC de 0,4 g/kg à 0,8 g/kg au total tous les mois, soit aucun traitement [Vacca *et al.*, 2018]. Les résultats présentés dans le tableau 27 et portant sur les taux d'infection annuelle par patient ont montré une différence statistiquement significative à l'avantage des IgSC relativement au nombre d'infections par patient ($p < 0,001$) et au nombre d'infections graves ($p < 0,01$). Parmi les paramètres secondaires étudiés, une diminution statistiquement significative du nombre de jours d'hospitalisation ($p < 0,01$) et du nombre de traitements par antibiotique ($p < 0,001$) a été observée dans le groupe traité par des IgSC, par rapport aux résultats obtenus dans le groupe qui n'a reçu aucun traitement. De plus, à la suite d'une analyse du questionnaire *Short Form 35* sur la qualité de vie associée à la santé, cette étude met en évidence une amélioration statistiquement significative du bien-être

des patients, mais aussi les répercussions que peut avoir la maladie dans leur vie et celle de leurs proches.

L'étude rétrospective de Compagno et ses collaborateurs a évalué l'efficacité d'une dose de 75 mg/kg d'IgSC par semaine chez 61 patients atteints d'un lymphome non hodgkinien et à risque d'infection [Compagno *et al.*, 2014]. Parmi eux, 33 patients ont préalablement reçu des IgIV à une dose de 300 mg/kg par mois pendant plusieurs mois. Compagno et ses collaborateurs précisent que la première injection d'IgSC a été faite après une période de 15 à 22 jours suivant le dernier traitement par des IgIV. Les résultats obtenus dans cette étude, et présentés dans le tableau 27, montrent une augmentation statistiquement significative du taux d'IgG dans le groupe traité par les IgSC par rapport aux résultats obtenus dans le groupe traité par les IgIV ($p < 0,05$). Toutefois, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe traité par des IgSC et le groupe qui n'a reçu aucun traitement ($p = 0,0603$) ou au groupe traité par des IgIV ($p = 0,1339$) pour ce qui est du nombre d'infections.

Dans l'étude rétrospective de Sundin et ses collaborateurs, les résultats obtenus à une dose de 0,1 g/kg à 0,2 g/kg d'IgSC administrée toutes les 1 à 2 semaines ont été comparés à ceux obtenus à une dose de 0,3 g/kg à 0,5 g/kg d'IgIV administrée toutes les 2 à 4 semaines [Sundin *et al.*, 2012]. Il faut préciser que la plupart des participants à l'étude ont commencé leur traitement de remplacement par des IgIV, alors que le choix de changer pour un traitement par des IgSC leur était offert par la suite. Les participants inclus dans le groupe IgSC étaient donc ceux chez qui des IgSC ont été administrées pendant au moins 75 % de la durée du traitement de remplacement. De plus, la moyenne d'âge des participants du groupe traité par des IgSC était significativement plus faible que celle des participants du groupe traité par des IgIV (2,6 ans contre 7,2 ans, $p = 0,02$). Les résultats de cette étude, présentés dans le tableau 27, montrent que le taux de participants dont le taux d'IgG était supérieur à 4 g/l ainsi que le nombre moyen d'infections cliniques dans le groupe traité par des IgSC comparativement au groupe traité par des IgIV sont similaires. Les auteurs de l'étude précisent également que les taux minimaux d'IgG observés dans le groupe traité par des IgSC sont moins variables que ceux observés dans le groupe traité par des IgIV [Sundin *et al.*, 2012].

La recherche systématique de la littérature scientifique a également permis de retenir 1 revue systématique portant sur l'efficacité des IgSC [Windegger *et al.*, 2017]. Dans cette revue, Windegger et ses collaborateurs concluent, à la suite de leur analyse de la littérature, que l'efficacité des IgSC est comparable à celle des IgIV pour la prévention des infections chez des patients atteints d'immunodéficience primaire ou secondaire (y compris lors de greffes de cellules souches hématopoïétiques et de poumon). Ils indiquent également que les patients qui reçoivent des IgSC ont une meilleure qualité de vie [Windegger *et al.*, 2017].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité des IgSC chez les patients atteints d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique est jugé faible à modéré, alors que celui de l'efficacité des IgSC chez les enfants qui ont subi une greffe de cellules hématopoïétiques est jugé faible (voir les tableaux E-23 à E-25 de l'annexe E).

En résumé...

- Selon les documents retenus chez les personnes atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique :
 - Le nombre moyen d'infections, le nombre d'infections graves, le nombre de jours d'hospitalisation en raison d'une infection ou de jours de traitement par antibiotique associés à un traitement par des IgSC sont significativement plus faibles que ceux associés à l'absence de traitement (**niveau de preuve modéré**).
 - L'incidence d'infections sérieuses dues à des bactéries associée à un traitement par des IgSC est significativement plus faible que celle associée à un traitement par des IgIV (**niveau de preuve faible**).
- Selon le document retenu chez les enfants qui ont subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques :
 - Il n'y a aucune différence significative entre le traitement par des IgSC et le traitement par des IgIV en ce qui concerne le taux de patients dont le niveau d'IgG est supérieur à 4 g/l ou le nombre moyen d'infections cliniques qui y est associé (**niveau de preuve faible**).

Tableau 27 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgSC pour la prévention des infections chez les personnes atteintes d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
						IgSC	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
Comparateur : Aucun traitement									
Vacca, 2018, Italie (Période non précisée)	ECRA (1 seul site possiblement)	Âge médian : 71 ans Groupe IgSC : 71 ans Groupe comparateur : 69 ans Sexe : 21F/25H Groupe IgSC : 11F/13H Groupe comparateur : 10F/12H	n = 46 IgSC : 24 Comparateur : 22	IgSC : 0,4 à 0,8 g/kg au total par mois divisée en 4 doses Comparateur : Aucun traitement	Taux mensuels médians d'IgG (g/l) Nombre total d'infections durant l'étude Nombre d'infections graves durant l'étude Nombre d'infections mineures durant l'étude Nombre annuel moyen d'infections totales par patient Nombre annuel moyen d'infections graves par patient Nombre annuel moyen d'infections graves par patient Nombre annuel moyen de jours d'hospitalisation pour traiter une infection Nombre annuel moyen de jours de traitement par antibiotique	8,3 à 9,5 85 16 69 3,54 0,67 2,9 62 28	2,4 à 5,2 363 190 143 16,5 8,64 6,5 135 217	p < 0,05 p < 0,001 p < 0,01 p < 0,01 p < 0,001	
Comparateur : IgIV ou prétraitement (Pré-Ig)									
Compagno, 2014, Italie (Période non précisée)	Étude de cohorte rétrospective 1 seul site	Âge médian : 67,7 ans Sexe : 26F/35H	n = 61 IgIV : 33 IgSC : 61 Pré-Ig : 61	IgSC : 75 mg/kg/semaine IgIV : 0,3 g/kg/mois avant le début de l'étude Pré-Ig : Avant le traitement par Ig	Concentration moyenne d'Ig (mg/dl ± écart-type) Incidence d'infections sérieuses dues à des bactéries (Suivi 12 mois avant le traitement par Ig [pré-Ig] et ensuite pendant une durée moyenne de 19 mois dans le cas des IgSC et de 42 mois dans le cas des IgIV)	IgSC 660 ± 173 11/61 (18,0 %)	IgIV 474 ± 116 12/33 (36,4 %)	Pré-Ig 380 ± 119 24/61 (39,3 %)	IgSC vs IgIV : p < 0,05 IgSC vs IgIV : p = 0,0495* IgSC vs Pré-Ig p = 0,0098*

Abréviations : ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; F : femme; H : homme; IC : intervalle de confiance; Ig : immunoglobulines humaines non spécifiques; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; IgSC : immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée

Tableau 28 Synthèse des résultats sur l'efficacité des IgSC, comparativement aux IgIV, pour la prévention des infections chez des enfants ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre de sites)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						IgSC	IgIV	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Sundin, 2012, Suède (2003 à 2010)	Étude de cohorte rétrospective 1 seul site	Age moyen (étendue) : IgSC : 2,6 ans (0 à 9) IgIV : 7,2 ans (0 à 17) Sexe : IgSC : 5F/7M IgIV : 13F/32M	n = 58 (IgSC : 12 IgIV : 46)	IgSC : 0,1 à 0,2 g/kg toutes les 1 à 2 semaines IgIV: 0,3 à 0,5 g/kg toutes les 2 à 4 semaines	Taux de patients dont le taux d'IgG est supérieur à 4 g/l			
					1 mois	67 %	66 %	n. d.
					2 mois	64 %	69 %	
					3 mois	83 %	69 %	
					6 mois	75 %	77 %	
					9 mois	70 %	81 %	
					12 mois	100 %	83 %	
			Nombre moyen d'infections cliniques de tous types confondus (étendue)	6,4 (3 à 13)	5,5 (0 à 23)	n. s.		
			(Période de suivi des infections non précisée)					

Abréviations : F : sujet de sexe féminin; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; IgSC : immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée; M : sujet de sexe masculin; n. d. : donnée non disponible; n. s. : non significatif

2.5. Innocuité des IgSC

2.5.1. Risque d'effets indésirables estimé dans les études primaires

Lors de la recherche documentaire sur l'efficacité du traitement par des IgSC dans les indications hématologiques à l'étude, seulement 2 études de cohortes rétrospectives comparant l'innocuité des IgSC et des IgIV ont été retenues [Compagno *et al.*, 2014; Sundin *et al.*, 2012]. Les résultats de ces études, présentés dans le tableau 29, montrent une diminution statistiquement significative de l'incidence des EI associés aux IgSC par rapport aux IgIV, soit de 27,5 % à 50,1 % ($p = 0,003$ à $0,004$). De plus, aucun EI n'a été associé à l'usage des IgSC dans ces études.

2.5.2. Effets indésirables décrits dans les monographies

Les monographies de 3 préparations d'IgSC homologuées pour un usage dans une indication en hématologie ont été consultées [CSL Behring Canada, 2019a; Octapharma Canada, 2019b; Shire Pharma Canada, 2018a]. Les résultats, présentés dans le tableau F-1 de l'annexe F, sont divisés en quatre sections distinctes : les EI décrits dans la rubrique sur les mises en garde et les précautions (toutes indications confondues); les EI décrits de façon générale (toutes indications confondues); les EI rapportés lors des essais cliniques portant sur des indications hématologiques particulières; et les EI signalés après la commercialisation (toutes indications confondues).

Les EI décrits dans la rubrique sur les mises en garde et les précautions sont (tous produits confondus) : événements thromboemboliques, réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité, méningite aseptique, hémolyse, œdème pulmonaire non cardiogénique, interférence avec les analyses de laboratoire, dysfonction rénale ou insuffisance rénale aiguë, nécrose tubulaire aiguë, néphropathie tubulaire proximale, néphrose osmotique et décès.

Les EI non graves décrits dans la rubrique sur les généralités dans les monographies des produits d'Ig (tous produits confondus) sont principalement les réactions locales au site d'infection, les céphalées et la pyrexie. Par ailleurs, les EI les plus fréquents (au moins 1 % ou 5 %) rapportés lors des essais cliniques portant sur des participants atteints d'un déficit immunitaire primaire (tous produits confondus) sont : réactions locales au site d'injection, pyrexie, céphalées, douleur oropharyngée, distension ou douleur abdominale, nausée, vomissements, diarrhées, myalgie, arthralgie, toux, fatigue, résultat positif au test de Coombs et présence d'hémoglobine libre. La presque totalité des EI observés était d'intensité légère ou modérée.

Après la commercialisation des préparations d'IgSC, d'autres types d'EI ont également été signalés (tous produits confondus) : réaction anaphylactique, tachycardie, tremblements et paresthésie, sensation de brûlure, douleur thoracique, dyspnée et laryngospasme. Toutefois, comme il est souligné dans les monographies, ces effets sont signalés de façon volontaire et ils proviennent d'une population dont la taille est

inconnue. Ainsi, il n'est pas possible de procéder à une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament. De plus, certains EI signalés au cours de l'utilisation après la mise en marché des IgIV, bien qu'ils n'aient pas été observés dans les études cliniques sur les IgSC, pourraient également survenir après l'administration de ces dernières [Octapharma Canada, 2019b].

2.5.3. Incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec

Un rapport de l'INSPQ sur les accidents transfusionnels survenus au Québec en 2016 [INSPQ, 2018b] fait état de seulement 5 déclarations d'accident transfusionnel attribuable possiblement, probablement ou certainement aux IgSC, soit 1,2 % des accidents déclarés en lien avec un produit sanguin stable. Il faut noter que la quantité d'IgSC administrée en 2017 compte pour 9,1 % des quantités totales d'Ig non spécifiques administrées au cours de cette même année.

2.5.4. Synthèse

Les EI associés aux IgSC le plus souvent rapportés peuvent être systémiques ou locaux, et ils incluent les réactions locales au site d'injection, les céphalées, la fièvre et les frissons. Ils sont habituellement spontanément résolutifs et leur sévérité est de légère à modérée. Selon les études retenues, le taux d'EI associé aux IgSC a semblé plus faible que celui associé aux IgIV. De plus, aucun EIG associé aux IgSC n'a été rapporté dans les études primaires, bien que les EIG associés aux IgIV puissent tout de même survenir lorsque des IgSC sont administrés.

Tableau 29 Synthèse des résultats sur l'innocuité des IgSC, comparativement aux IgIV, dans le traitement des indications hématologiques à l'étude

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Indication)	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques des interventions	Paramètres de résultats	Résultats			Nature des EI rapportés avec IgSC
					IgSC	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
Compagno, 2014, Italie (Période non précisée)	Étude de cohorte rétrospective (Hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer)	n = 61	IgSC : 75 mg/kg/semaine IgIV: 0,3 g/kg/mois	EI	11/61 (18,0 %)	15/33 (45,5 %)	p = 0,004*	Réaction locale au site d'injection, fièvre, céphalées, nausées, étourdissements
Sundin, 2012, Suède (2003 à 2010)	Étude de cohorte rétrospective (Greffe de cellules souches hématopoïétiques)	n = 58	IgSC : 0,1 à 0,2 g/kg toutes les 1 à 2 semaines IgIV: 0,3 à 0,5 g/kg toutes les 2 à 4 semaines	EI	2/12 (16,7 %)	31/46 (67,4 %)	p = 0,003	Réaction locale au pansement adhésif

Abréviations : EI : effet indésirable; IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; IgSC : immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée

* valeur de p calculée à partir de https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php

2.6. Modalités d'usage des IgIV et des IgSC

L'information relative aux modalités d'usage des IgIV est principalement issue de 3 GPC nationaux de bonne qualité méthodologique sur l'usage général des IgIV [National Blood Authority, 2018; Prairie Collaborative IG, 2018; Department of Health, 2011] ainsi que des monographies des préparations d'IgIV et d'IgSC homologuées relativement à une indication hématologique [CSL Behring Canada, 2019b; CSL Behring Canada, 2019a; Octapharma Canada, 2019a; Octapharma Canada, 2019b; Shire Pharma Canada, 2018b; Shire Pharma Canada, 2018a; Grifols Canada, 2017; Grifols Canada, 2016; Octapharma Canada, 2016]. Les 3 GPC nationaux retenus proviennent respectivement du Canada, du Royaume-Uni et de l'Australie. D'autres GPC spécifiques à certaines indications hématologiques ont aussi été retenus et extraits lorsqu'ils contenaient des recommandations sur l'usage des IgIV (voir le tableau C-2 de l'annexe C,) [Lieberman *et al.*, 2019; Queensland Clinical Guidelines (QCG), 2019a; Barrington et Sankaran, 2018; Legault *et al.*, 2018; NCCN, 2018; Ozelo *et al.*, 2018; Schuh *et al.*, 2018; Estcourt *et al.*, 2017; Groot *et al.*, 2017; Hill *et al.*, 2017a; Hill *et al.*, 2017b; Kruse-Jarres *et al.*, 2017; Ladogana *et al.*, 2017; Dignan *et al.*, 2016; NCCC, 2016; NICE, 2016; New *et al.*, 2016; Ullmann *et al.*, 2016; Carpenter *et al.*, 2015; Eichhorst *et al.*, 2015; Terpos *et al.*, 2015; Emery *et al.*, 2013; Loggetto *et al.*, 2013; Oscier *et al.*, 2012; CBO, 2011; Neunert *et al.*, 2011; De Mattia *et al.*, 2010; Provan *et al.*, 2010; Huth-Kühne *et al.*, 2009].

2.6.1. Recommandations sur l'usage des IgIV

L'information contenue dans les GPC retenus sur chacune des indications à l'étude a été répartie en 6 catégories d'usage, soit « recommandé », « envisageable en option de traitement », « en situation exceptionnelle », « non recommandé », « non examiné » et « absence de recommandation ». La description ci-après des recommandations des GPC tient compte de ces 6 catégories.

L'usage des IgIV :

- est recommandé ou envisageable en option de traitement, dans tous les GPC, dans 13 indications, soit la prévention des infections dans les cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques ou d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique, l'anémie hémolytique auto-immune, l'aplasie érythrocytaire associée au parvovirus B19, le purpura post-transfusionnel, le syndrome hyper hémolytique, le syndrome d'Evans, la thrombopénie induite par une infection (VIH, VHC), la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant ou chez l'adulte, la thrombopénie immune chronique chez l'adulte, la thrombopénie immune durant la grossesse et la thrombopénie allo-immune foetale ou néonatale;

- est recommandé ou envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle, dans la majorité des GPC, dans 4 indications³, soit l'aplasie érythrocytaire, le syndrome catastrophique des antiphospholipides, le syndrome hémophagocytaire et la thrombopénie immune chronique chez l'enfant;
- est envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle, dans certains GPC, dans 4 indications⁴, soit l'hémophilie acquise, les inhibiteurs de facteurs de coagulation (y compris la maladie de von Willebrand), la neutropénie auto-immune et la thrombopénie induite par l'héparine;
- est non recommandé, dans tous les GPC, dans 1 indication, soit la prophylaxie contre la réaction du greffon contre l'hôte dans les cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques;
- est non examiné, ou il y a absence de recommandation sur son usage dans 4 indications, soit l'anémie aplasique, le syndrome hémolytique et urémique (SHU), le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et la réaction transfusionnelle hémolytique;
- fait l'objet de recommandations divergentes dans 1 indication⁵, soit la maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus.

Les recommandations tirées des GPC sur chacune des indications à l'étude sont présentées dans le tableau 30.

³ Il s'agit des indications dans lesquelles l'usage des IgIV est recommandé, envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle dans plus de la moitié des GPC, et d'une indication non examinée ou de l'absence de recommandation dans les autres GPC.

⁴ Il s'agit des indications dans lesquelles l'usage des IgIV est recommandé, envisageable en option de traitement ou en situation exceptionnelle dans moins de la moitié des GPC, et d'une indication non examinée ou de l'absence de recommandation dans les autres GPC.

⁵ Il s'agit des indications dans lesquelles l'usage des IgIV n'est pas recommandé dans au moins 1 GPC alors qu'au moins 1 autre GPC contient l'une des recommandations suivantes : usage recommandé, usage envisageable en option de traitement ou usage en situation exceptionnelle.

Tableau 30 Recommandations tirées des GPC sur l'usage des IgIV en hématologie dans les 25 indications à l'étude

Indication	Recommandations d'usage dans les GPC 1) Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2) Royaume-Uni [Department of Health, 2011] 3) Australie [National Blood Authority, 2018]	Niveau de la preuve / Force de la recommandation ¹
Allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques	Prophylaxie contre la réaction du greffon contre l'hôte : non recommandé dans 3 GPC	
	1 : Non recommandé (autogreffe et allogreffe)	n. d.
	2 : Non recommandé (autogreffe)	n. d.
	3 : Non recommandé (autogreffe)	2 b / non soutenue
	Prophylaxie contre les infections : recommandé dans 6 GPC	
	1 : Recommandé en présence d'un déficit en IgG (taux d'IgG plus faible que la limite inférieure de l'intervalle de référence) et : en présence d'infections récurrentes sévères, ou d'une infection bactérienne invasive ou potentiellement mortelle au cours de l'année précédente, ou d'une bronchectasie active confirmée en radiologie, ou lors de l'évaluation par un spécialiste en immunologie qui indique un défaut de production d'anticorps qui pourrait être pallié par un traitement par des Ig	n. d.
	2 : Recommandé en présence d'un déficit en IgG ou en présence d'infections récurrentes sévères	IIb / B
	3 : Recommandé en présence d'un déficit en IgG ou en présence d'infections récurrentes sévères	D
	4 : Recommandé en présence d'une infection au virus respiratoire syncytial [Dignan <i>et al.</i> , 2016]	B / 1
5 : Recommandé à la suite d'une complication chronique de la maladie du greffon contre l'hôte et peut être considéré pour les patients qui présentent une infection sinopulmonaire récurrente et un taux d'IgG inférieur à 4 g/l pendant une période de plus de 90 jours après la greffe [Carpenter <i>et al.</i> , 2015]	III / C	
6 : Recommandé chez les patients dont le taux d'IgG est faible (inférieur à 4 g/l) en présence d'infections récurrentes [Ullmann <i>et al.</i> , 2016]	II / B	
7 : Non recommandé pour la prophylaxie des infections à cytomégalovirus (CMV) (aucune recommandation sur l'usage général des IgIV dans cette indication [Emery <i>et al.</i> , 2013]	A / 1	
8 : Non recommandé pour la prophylaxie des infections à CMV (aucune recommandation sur l'usage général des IgIV dans cette indication [Styczynski <i>et al.</i> , 2016]	III / D	
Anémie aplasique	Aucune recommandation	
	1 : Aucune recommandation	s. o.
	2 : Aucune recommandation	s. o.
Anémie hémolytique auto-immune (AHA)	Recommandé dans les 5 GPC	
	1 : Pourrait être considéré parmi les différentes options de traitement disponibles en cas d'urgence.	insuffisant / opinion d'experts
	2 : Recommandé dans les cas sévères (taux d'hémoglobine inférieur à 60 g/l) ne répondant pas aux traitements par corticostéroïdes (ou dans lesquels les corticostéroïdes sont contre-indiqués) ou avant une splénectomie	III / C
	3 : Recommandé pour réduire l'hémolyse dans les cas sévères (taux d'hémoglobine inférieur à 60 g/l) qui sont réfractaires à une corticothérapie (hémolyse persistante après un traitement d'au moins 14 jours) ou comme thérapie intermittente ou d'entretien chez les patients chez qui la splénectomie et les traitements par immunosuppresseurs sont contre-indiqués; cette recommandation exclut les patients qui présentent une comorbidité qui pourrait influencer la tolérance de l'anémie.	4a / rôle thérapeutique émergent
	4 : Peut être considéré dans les cas d'AHA à anticorps chauds pour traiter une anémie sévère pouvant menacer la vie du patient ou en traitement de 2 ^e intention pendant la grossesse [Hill <i>et al.</i> , 2017a].	C / 2
5 : Peut être indiqué comme thérapie concomitante aux stéroïdes dans les cas sévères d'anémie hémolytique à anticorps chauds chez l'enfant [Ladogana <i>et al.</i> , 2017].	n. d. / B	
Maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus	Recommandé dans 5 GPC	
	1 : Peut être considéré dans certains cas de maladie hémolytique du nouveau-né (après avoir consulté un spécialiste en médecine transfusionnelle et un obstétricien)	n. d.
2 : Recommandé comme thérapie complémentaire à la photothérapie dans les cas où la pathologie est causée par une incompatibilité Rh ou ABO	III / C	

Indication	Recommandations d'usage dans les GPC 1) Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2) Royaume-Uni [Department of Health, 2011] 3) Australie [National Blood Authority, 2018]	Niveau de la preuve / Force de la recommandation ¹
	<p>3 : Recommandé chez la femme enceinte lorsque des anticorps maternels dirigés contre le fœtus sont détectés, dans les cas sévères de maladie hémolytique du fœtus en présence d'un risque élevé d'hydrops fetalis ou de mort prématurée</p> <p>4 : Recommandé en cas d'hyperbilirubinémie modérée en présence d'un résultat positif au test direct à l'antiglobuline et d'un risque élevé de développer une hyperbilirubinémie sévère (basé sur l'augmentation de la quantité de bilirubine totale dans le sang); ou en prévision d'une exsanguinotransfusion dans les cas d'iso-immunisation en présence d'une hyperbilirubinémie sévère et lorsque l'état de santé le nécessite [Barrington et Sankaran, 2018]</p> <p>5 : Recommandé comme thérapie complémentaire à la photothérapie dans les cas causés par une incompatibilité Rh ou ABO et lorsque le niveau de bilirubine continue d'augmenter à une cadence supérieure à 8,5 µmol/l/h [NICE, 2016]</p> <p>6 : Le traitement par des IgIV ne présente aucun avantage évident dans le traitement de l'hyperbilirubinémie néonatale et peut poser un risque pour la santé de l'enfant [Queensland Clinical Guidelines (QCG), 2019a].</p> <p>7 : Non recommandé comme traitement de routine [CBO, 2011]</p>	<p>2c / circonstances exceptionnelles</p> <p>n. d. / A</p> <p>n. d. / B</p> <p>n. d.</p> <p>n. d.</p> <p>n. d.</p>
Aplisie érythrocytaire pure	<p>Envisageable en option de traitement dans 2 GPC</p> <p>1 : Peut être considéré en l'absence de réponse aux autres traitements disponible</p> <p>2 : Aucune recommandation en raison de la rareté de la pathologie et du très faible niveau de preuve</p> <p>3 : Peut être considéré dans les cas réfractaires à au moins deux thérapies immunosuppressives, ou dans les cas où les immunosuppresseurs sont contre-indiqués ou sont associés à des effets secondaires inacceptables ou toxiques</p>	<p>n. d.</p> <p>n. d.</p> <p>2a / circonstances exceptionnelles</p>
Aplisie érythrocytaire associée au parvovirus B19	<p>Recommandé dans les 3 GPC nationaux</p> <p>1 : Recommandé chez les patients immunodéprimés lorsque l'association avec le parvovirus B19 est confirmée</p> <p>2 : Recommandé lorsque l'association avec le parvovirus B19 est confirmée dans les cas réfractaires aux autres traitements</p> <p>3 : Recommandé chez les patients immunodéprimés lorsque l'association avec le parvovirus B19 est confirmée</p>	<p>n. d.</p> <p>III / C</p> <p>2a / circonstances exceptionnelles</p>
Hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique (leucémie lymphoïde chronique [LLC], myélome multiple [MM] et lymphome non hodgkinien [LNH])	<p>Recommandé dans 9 GPC</p> <p>1 : Recommandé en présence d'un niveau d'IgG inférieur à la limite de référence et d'antécédents d'infections bactériennes récurrentes ou graves.</p> <p>2 : Recommandé en présence d'un niveau d'IgG inférieur à 5 g/l; ou d'une infection bactérienne récurrente et grave malgré un traitement antibiotique depuis plus de 3 mois; ou à la suite d'un échec du vaccin ou du traitement par anticorps dirigés spécifiquement contre le pneumocoque</p> <p>3 : Recommandé en présence d'un taux d'IgG inférieur à 4 g/l, quelles que soient de la fréquence et la gravité des infections; ou en présence d'un taux d'IgG supérieur à 4 g/l et inférieur à la valeur de référence et d'un antécédent d'infection potentiellement mortelle au cours des 12 mois précédents; ou en présence d'un taux d'IgG supérieur à 4 g/l et inférieur à la valeur de référence et de 2 infections sérieuses, au cours des 6 mois précédents, qui ont requis plus qu'un simple traitement antibiotique</p> <p>4 : Recommandé dans les cas de LLC en présence d'une hypogammaglobulinémie sévère et d'infections répétées [Eichhorst <i>et al.</i>, 2015]</p> <p>5 : Recommandé dans les cas de MM en présence d'infections bactériennes sévères et récurrentes [Terpos <i>et al.</i>, 2015]</p> <p>6 : Recommandé dans les cas de MM en présence d'hypogammaglobulinémie ou d'infections récurrentes [NCCC, 2016]</p> <p>7 : Peut être considéré comme traitement de 2^o intention dans les cas de LLC accompagnée de complications auto-immunes lors d'un échec du traitement par stéroïdes (ou d'une intolérance à ce traitement) [Oscier <i>et al.</i>, 2012]</p> <p>8 : Recommandé dans les cas de LLC en présence d'une hypogammaglobulinémie (IgG < 5 g/l) et d'infections récurrentes contre lesquelles un traitement antibiotique à large spectre administré pendant 3 mois a échoué [Schuh <i>et al.</i>, 2018]</p>	<p>n. d.</p> <p>Ib / A (LLC et MM)</p> <p>III / C (LNH)</p> <p>2a / rôle thérapeutique établi</p> <p>A / 1</p> <p>C / 2</p> <p>n. d.</p> <p>B / 1</p> <p>IV / n. d.</p>

Indication	Recommandations d'usage dans les GPC 1) Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2) Royaume-Uni [Department of Health, 2011] 3) Australie [National Blood Authority, 2018]	Niveau de la preuve / Force de la recommandation ¹
	9 : Devrait être considéré dans un contexte d'infections récurrentes menaçant la vie du patient [NCCN, 2018]	n. d.
Hémophilie acquise	Recommandé dans 2 GPC 1 : Aucune recommandation en raison de preuves insuffisantes 2 : Recommandé uniquement en présence d'un saignement menaçant la vie du patient ou l'intégrité d'un de ses membres en l'absence de réponse aux autres traitements 3 : Recommandé en présence d'inhibiteur de la coagulation et en l'absence de réponse aux traitements de 1 ^{re} intention (due à une tolérance aux stéroïdes et aux agents immunosuppresseurs) ou dans les cas où le traitement par immunosuppresseurs est contre-indiqué; la prescription des IgIV doit faire partie du protocole de Malmo et le traitement doit être effectué dans un centre spécialisé pour l'hémophilie. 4 : Non recommandé pour l'éradication des inhibiteurs de la coagulation chez les patients atteints d'hémophilie A acquise [Huth-Kühne <i>et al.</i> , 2009] 5 : Les IgIV ont un rôle limité dans le traitement de l'hémophilie A acquise [Kruse-Jarres <i>et al.</i> , 2017]	n. d. III / C 2a / circonstances exceptionnelles n. d. n. d.
Inhibiteurs de facteurs de la coagulation (y compris la maladie de von Willebrand)	Recommandé dans 2 GPC 1 : Aucune recommandation en raison de preuves insuffisantes 2 : Recommandé dans les cas de syndrome de von Willebrand acquis associés à des IgG en présence d'un saignement menaçant la vie du patient ou l'intégrité d'un de ses membres et en l'absence de réponse aux autres traitements (ou avant une intervention effractive) 3 : Recommandé en présence d'un signe ou d'un risque de saignement et en l'absence de réponse aux traitements de 1 ^{re} intention (y compris les stéroïdes et les immunosuppresseurs), et dans les cas de syndrome de von Willebrand acquis associés à des IgG en présence d'un signe ou d'un risque de saignement et en l'absence d'indication de chimiothérapie systémique ou de thérapie immunosuppressive	n. d. IIa / B 2a / circonstances exceptionnelles
Neutropénie auto-immune	Recommandé dans de rares cas dans 2 GPC 1 : Peut être considéré comme option de traitement dans de rares cas, soit lorsque les autres traitements ont échoué. 2 : Aucune recommandation en raison de la rareté de la pathologie et de preuves insuffisantes 3 : Peut être considéré comme option de traitement dans de rares cas : soit en présence d'infections bactériennes récurrentes ou sévères au cours des 6 mois précédents dans les cas sévères de neutropénie auto-immune (taux de neutrophiles inférieur à 0,5 x 10 ⁹ /l) qui ne répondent pas au traitement par les facteurs stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF) ou par les autres immunosuppresseurs (ou dans lesquels le traitement par immunosuppresseurs est contre-indiqué ou induit des effets indésirables inacceptables); ou dans les cas de rechute lorsqu'une réponse positive aux IgIV a déjà été obtenue lors d'un traitement antérieur.	n. d. n. d. 4a / circonstances exceptionnelles
Purpura post-transfusionnel	Recommandé dans 5 GPC 1 : Recommandé en présence d'un saignement menaçant la vie du patient 2 : Recommandé en présence d'un saignement actif 3 : Recommandé en présence d'un risque de saignement menaçant la vie du patient 4 : Recommandé en traitement de 1 ^{re} intention [Estcourt <i>et al.</i> , 2017] 5 : Les IgIV constituent le traitement de choix [CBO, 2011]	n. d. III / C 4a / rôle thérapeutique émergent C / 1 n. d.
Réaction transfusionnelle hémolytique	Aucune recommandation 1 : Aucune recommandation en raison de preuves insuffisantes 2 : Absence de recommandation 3 : Absence de recommandation	s. o. s. o. s. o.
Syndrome hyperhémolytique	Recommandées dans les 3 GPC nationaux 1 : À considérer comme option de traitement en situation d'urgence 2 : Recommandé dans les cas symptomatiques ou sévères d'anémie (taux d'hémoglobine inférieur à 6 g/dl) qui sont réfractaires à une corticothérapie (ou dans lesquels les traitements par corticostéroïdes sont contre-indiqués) 3 : Recommandé en présence d'une réaction hémolytique sévère et lorsqu'une hémolyse conjointe des globules rouges du donneur et du receveur est suspectée (chute de l'hémoglobine à un taux inférieur au taux observé avant la transfusion); les IgIV doivent être prescrites en association avec de fortes doses de corticostéroïdes.	n. d. n. d. 4a / circonstances exceptionnelles

Indication	Recommandations d'usage dans les GPC 1) Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2) Royaume-Uni [Department of Health, 2011] 3) Australie [National Blood Authority, 2018]	Niveau de la preuve / Force de la recommandation ¹
Syndrome catastrophique des anti-phospholipides	Recommandé dans 4 GPC	
	1 : Recommandé dans les cas de thrombose rapide des petits vaisseaux impliquant au moins 2 organes, confirmée en laboratoire par la présence d'anticorps antiphospholipides et où les autres causes de microangiopathie sont considérées moins probables	n. d.
	2 : Aucune recommandation en raison de preuves insuffisantes	n. d.
	3 : Recommandé en cas de thrombose qui évolue rapidement et qui touche au moins 3 organes en 7 jours, lorsqu'un diagnostic de syndrome catastrophique des antiphospholipides est posé à la suite de résultats de laboratoire, en présence d'une réponse inadéquate ou lorsque le traitement par des stéroïdes est contre-indiqué et lorsque l'état clinique du patient se détériore à la suite d'une plasmaphérese ou lorsque le traitement par plasmaphérese est inefficace ou contre-indiqué	4a / circonstances exceptionnelles
	4 : Recommandé en 1 ^{re} intention pour le traitement d'une thrombopénie immune (en combinaison avec les glucocorticoïdes et l'héparine, plutôt qu'en traitement simple) [Legault <i>et al.</i> , 2018]	très faible / conditionnelle
Syndrome d'Evans	Recommandé dans 4 GPC	
	1 : Selon les recommandations individuelles pour traiter l'anémie hémolytique auto-immune et la thrombopénie immune	s. o.
	2 : Recommandé dans les cas sévères d'hémolyse (hémoglobuline < 6 g/l) ou de thrombopénie (taux de plaquettes < 20 x 10 ⁹ /l) où un traitement par les corticostéroïdes est inefficace ou contre-indiqué	III / C
	3 : Selon les critères d'amorce du traitement associés à la maladie prépondérante 4 : Recommandé comme traitement de 1 ^{re} intention [Hill <i>et al.</i> , 2017b]	s. o. C / 1
Syndrome hémolytique et urémique	Aucune recommandation	
	1 : Aucune recommandation en raison d'une preuve insuffisante	s. o.
	2 : Aucune recommandation en raison de la rareté de la pathologie et du très faible niveau de preuve 3 : Aucune recommandation	s. o. s. o.
Purpura thrombotique thrombo-cytopenique	Aucune recommandation	
	1 : Aucune recommandation en raison d'une preuve insuffisante	s. o.
	2 : Aucune recommandation en raison de la rareté de la pathologie et du très faible niveau de preuve 3 : Aucune recommandation	s. o. s. o.
Syndrome hémophagocytaire	Recommandé dans 2 GPC nationaux	
	1 : Non recommandé en l'absence de thrombopénie; preuves insuffisantes pour effectuer une recommandation sur l'usage des IgIV en présence de caractéristiques de thrombopénie, mais peut être considéré en cas de circonstances exceptionnelles seulement	insuffisant / n. d.
	2 : Recommandé lorsqu'un diagnostic de syndrome hémophagocytaire est posé par un hématologue et repose sur une biopsie de la moelle osseuse et une pancytopenie	III / C
Thrombopénie induite par l'héparine	Envisageable pour traiter les cas réfractaires aux traitements usuels dans 1 des 3 GPC nationaux	
	1 : Peut être considéré comme option de traitement dans les cas sévères réfractaires aux traitements usuels	n. d.
	2 : Aucune recommandation 3 : Aucune recommandation	s. o. s. o.
Thrombopénie induite par une infection (VIH, VHC)	Recommandé dans 4 GPC	
	1 : Recommandé chez les personnes atteintes du virus d'immunodéficience humaine (VIH), qui ne répondent pas aux antiviraux et qui affichent un taux de plaquettes inférieur à 20 x 10 ⁹ /l, ou à 50 x 10 ⁹ /l en présence de saignement	n. d.
	2 : Recommandé chez les personnes atteintes du VIH, réfractaires aux antiviraux, qui présentent une thrombopénie et des saignements importants	Ib / A

Indication	Recommandations d'usage dans les GPC 1) Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2) Royaume-Uni [Department of Health, 2011] 3) Australie [National Blood Authority, 2018]	Niveau de la preuve / Force de la recommandation ¹
	3 : Recommandé chez les personnes atteintes du VIH et qui ne répondent pas aux antiviraux, qui présentent une hémorragie intracrânienne associée à un taux de plaquettes inférieur à $80 \times 10^9/l$ ou une hémorragie menaçant leur vie et un taux de plaquettes inférieur à $50 \times 10^9/l$ ou un risque de saignement significatif et un taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$	2a / rôle thérapeutique établi
	4 : Recommandé chez les personnes atteintes d'une thrombopénie immune associée au virus de l'hépatite C (VHC) ou au VIH et nécessitant un traitement [Neunert <i>et al.</i> , 2011]	C / 2
Thrombopénie immune aiguë chez l'enfant	Recommandé dans 6 GPC 1 : Recommandé en présence d'un saignement potentiellement mortel ou lorsqu'une chirurgie est requise chez un enfant atteint de thrombopénie immune aiguë qui affiche un taux de plaquettes inférieur à $20 \times 10^9/l$ 2 : Recommandé en présence d'une thrombopénie immune symptomatique modérée à sévère (saignements muqueux manifestes ou hémorragie interne suspectée) 3 : Recommandé pour traiter les saignements potentiellement mortels chez un enfant qui affiche un taux de plaquettes inférieur à $50 \times 10^9/l$ ou pour le traitement de saignements modérés à sévères (cutanés ou de muqueuses) chez un enfant qui affiche un taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$ 4 : Recommandé en traitement de 1 ^{re} intention lorsqu'un traitement est requis, surtout dans les cas où une augmentation du taux de plaquettes est souhaitée [Neunert <i>et al.</i> , 2011] 5 : Recommandé en présence de saignements sévères et peut être considéré en présence de saignements modérés ou d'un risque élevé de saignement (en combinaison avec des stéroïdes administrés par voie intraveineuse et des transfusions de plaquettes en cas d'hémorragie intracrânienne ou de tout autre saignement grave ou potentiellement mortel) [Provan <i>et al.</i> , 2010] 6 : Recommandé parmi les options de traitement de 1 ^{re} intention chez les patients qui affichent un taux de plaquettes inférieur à $20 \times 10^9/l$ et qui présentent un saignement actif [Loggetto <i>et al.</i> , 2013]	n. d. la / A 1 / rôle thérapeutique émergent B / 1 1 b / A IV / C n.d.
Thrombopénie immune chronique chez l'enfant	Recommandé ou envisageable dans 3 GPC 1 : Peut être considéré 2 : Aucune recommandation, parce que les preuves de l'efficacité des IgIV sont limitées 3 : Recommandé : en cas de saignement potentiellement mortel en présence d'un taux de plaquettes inférieur à $50 \times 10^9/l$; en cas de saignement modéré à sévères ou de risque de saignement chez un enfant dont le diagnostic date de plus de 12 mois, un taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$, et chez lequel une réponse positive aux IgIV a été obtenue, en cas d'un échec ou d'une contre-indication d'un autre traitement; en préparation pour une chirurgie pour obtenir un taux de plaquettes jugé sécuritaire dans les cas où une réponse positive à un traitement aux IgIV a déjà été obtenue 4 : Recommandé comme option de traitement en cas de chirurgie où le risque de saignement est faible à élevé en présence d'un taux de plaquettes inférieur à $50 \times 10^9/l$ [De Mattia <i>et al.</i> , 2010]	n. d. s. o. 1 / rôle thérapeutique émergent n. d. / action appropriée
Thrombopénie immune aiguë chez l'adulte	Recommandé dans 8 GPC 1 : Recommandé dans les cas de thrombopénie aiguë sévère en présence d'un saignement actif ou de preuves cliniques d'un problème d'hémostase (par exemple une hémorragie d'une membrane muqueuse); dans les cas de thrombopénie sévère (taux de plaquettes inférieur à $20 \times 10^9/l$) réfractaires aux autres traitements ou lorsque les autres traitements sont contre-indiqués (sur recommandation d'un spécialiste) 2 : Recommandé dans les cas de thrombopénie immune symptomatique lorsque les stéroïdes sont contre-indiqués ou qu'une réponse plus rapide est préférable (saignement potentiellement mortel ou à un endroit critique); avant une chirurgie mineure (si le taux de plaquettes est inférieur à $50 \times 10^9/l$), avant une chirurgie majeure (si le taux de plaquettes est inférieur à $80 \times 10^9/l$) ou avant une chirurgie critique (si le taux de plaquettes est inférieur à $100 \times 10^9/l$) dans les cas réfractaires aux stéroïdes; dans les cas de thrombopénie immune symptomatique réfractaires aux stéroïdes, lorsque les autres traitements (splénectomie ou immunosuppression) sont jugés inappropriés (le but de l'intervention est de prévenir l'apparition de	n. d. la / A

Indication	Recommandations d'usage dans les GPC 1) Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2) Royaume-Uni [Department of Health, 2011] 3) Australie [National Blood Authority, 2018]	Niveau de la preuve / Force de la recommandation ¹
	<p>symptômes chez le patient en maintenant un taux de plaquettes supérieur à 30 x 10⁹/l)</p> <p>3 : Recommandé en présence d'un taux de plaquettes inférieur à 30 x 10⁹/l et de saignement (ou de risque de saignement) cliniquement significatif ou de risque de saignement et en l'absence de réponse (ou en cas de contre-indication) à une corticothérapie d'au moins 14 jours à la dose usuelle; en présence d'un saignement potentiellement mortel (ou d'un risque de saignement potentiellement mortel) lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 100 x 10⁹/l (hémorragie intracrânienne), inférieur à 50 x 10⁹/l (saignement potentiellement mortel) ou à 30 x 10⁹/l (risque de saignement potentiellement mortel) lorsqu'une réponse rapide est requise ou en cas d'échec d'une corticothérapie à la dose usuelle (ou en cas de contre-indication à une corticothérapie)</p> <p>4 : Recommandé en présence d'un taux de plaquettes inférieur à 30 x 10⁹/l en combinaison avec des corticostéroïdes dans les cas où une augmentation du taux de plaquettes est requise (ou en traitement de 1^{re} intention en cas de contre-indication aux corticostéroïdes) [Neunert <i>et al.</i>, 2011]</p> <p>5 : Peut être considéré dans les cas de saignement, de risque élevé de saignement ou dans les cas réfractaires à la prednisone ou de contre-indication à un traitement à une forte dose de stéroïdes; un traitement en combinaison avec des stéroïdes IV à une forte dose devrait être utilisé en situation d'urgence lorsqu'une augmentation du taux de plaquettes est requise dans les 24 heures qui suivent [Provan <i>et al.</i>, 2010].</p> <p>6 : Recommandé seul ou en combinaison avec la prednisolone; peut être combiné à une transfusion de plaquettes au besoin [CBO, 2011]</p> <p>7 : Considérer l'administration des IgIV en concomitance avec des transfusions de plaquettes pour traiter les saignements sévères [Estcourt <i>et al.</i>, 2017]</p> <p>8 : Recommandé parmi les options de traitement de 1^{re} intention en présence d'un taux de plaquettes inférieur à 30 x 10⁹/l et d'un saignement actif [Ozelo <i>et al.</i>, 2018]</p>	<p></p> <p>2a / rôle thérapeutique émergent</p> <p>B / 2</p> <p>n. d.</p> <p>n. d. / C</p> <p>n. d.</p> <p>C / 2</p> <p>n. d.</p>
Thrombopénie immune chronique chez l'adulte	<p>Recommandé dans 4 GPC</p> <p>1 : Recommandé, sous la direction d'un hématologue, en combinaison avec d'autres traitements ou lorsque les autres traitements sont inefficaces ou contre-indiqués; dans les cas sévères de thrombopénie sévères (taux de plaquettes inférieur à 20 x 10⁹/l) réfractaires aux autres traitements ou lorsque les autres traitements sont contre-indiqués (sur recommandation d'un spécialiste).</p> <p>2 : Recommandé avant une chirurgie mineure (si le taux de plaquettes est inférieur à 50 x 10⁹/l), avant une chirurgie majeure (si le taux de plaquettes est inférieur à 80 x 10⁹/l) ou avant une chirurgie critique (si le taux de plaquettes est inférieur à 100 x 10⁹/l) dans les cas réfractaires aux stéroïdes; un traitement à long terme par des IgIV devrait être considéré dans des cas exceptionnels seulement, et les autres options de traitement ou d'autres approches (splénectomie, rituximab, agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine) devraient être considérées.</p> <p>3 : Recommandé en présence d'un taux de plaquettes inférieur à 30 x 10⁹/l et de saignement cliniquement significatif (ou de risque de saignement) et en l'absence de réponse (ou en cas de contre-indication) à une corticothérapie d'au moins 14 jours à la dose usuelle et à au moins 1 traitement de 2^e intention</p> <p>4 : Considérer l'administration des IgIV en concomitance avec des transfusions de plaquettes pour traiter un saignement sévère [Estcourt <i>et al.</i>, 2017]</p>	<p>n. d.</p> <p>la / A</p> <p>2a / rôle thérapeutique établi</p> <p>C / 2</p>
Thrombopénie immune durant la grossesse	<p>Recommandé dans 5 GPC</p> <p>1 : Recommandé chez la femme enceinte atteinte de thrombopénie immune lors de la préparation de l'accouchement</p> <p>2 : Recommandé dans les cas qui ne répondent pas aux stéroïdes ou dans lesquels les stéroïdes sont contre-indiqués ou induisent des effets indésirables importants; peut être considéré avant un accouchement pour permettre une augmentation rapide du taux de plaquettes et permettre une anesthésie épidurale (supérieur à 75 x 10⁹/l) ou une césarienne (supérieur à 50 x 10⁹/l)</p> <p>3 : Recommandé en présence d'un risque d'hémorragie associé à un taux de plaquettes de 30 x 10⁹/l, ou d'une hémorragie menaçant la vie de la</p>	<p>n. d.</p> <p>IIb / B</p> <p>2a / rôle thérapeutique établi</p>

Indication	Recommandations d'usage dans les GPC 1) Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]; 2) Royaume-Uni [Department of Health, 2011] 3) Australie [National Blood Authority, 2018]	Niveau de la preuve / Force de la recommandation ¹
	<p>personne, associée à un taux de plaquettes de $80 \times 10^9/l$, ou en prévision d'un accouchement lorsque le taux de plaquettes est de $100 \times 10^9/l$</p> <p>4 : Recommandé dans les cas qui nécessitent un traitement [Neunert <i>et al.</i>, 2011]</p> <p>5 : Recommandé dans les cas où un traitement par corticostéroïdes est inefficace ou dans les cas qui nécessitent une augmentation rapide du taux de plaquettes [Provan <i>et al.</i>, 2010]</p>	<p>C / 1</p> <p>IV / n. d.</p>
Thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale	<p>Recommandé dans 5 GPC</p> <p>1 : Recommandé dans les cas de suspicion clinique de thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale, soit 1 des 3 cas suivants : en présence d'antécédent de mort fœtale inexpliquée lors d'une grossesse précédente ou d'anticorps maternels anti-plaquettes (ex : anti-HPA-1a et anti-HPA-5b); dans les cas de thrombopénie ou d'hémorragie spontanée chez le fœtus; dans les cas de thrombopénie avec ou sans hémorragie chez le nouveau-né</p> <p>2 : Recommandé chez le fœtus, en présence d'une thrombopénie ou d'une hémorragie spontanée, chez le nouveau-né, en présence d'une thrombopénie avec ou sans hémorragie et chez la femme enceinte qui a un antécédent de mort inexpliquée du fœtus lors d'une précédente grossesse en présence d'alloanticorps antiplaquettes, qui sont connus pour causer cette maladie (HPA-1 et HPA-5b)</p> <p>3 : Recommandé dans les cas de thrombopénie ou d'hémorragie spontanée chez le fœtus; d'antécédent de mort inexpliquée du nouveau-né ou de thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale lors d'une grossesse précédente en présence d'alloanticorps spécifiques des plaquettes chez la mère; en présence d'une thrombopénie néonatale (taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$) chez un nouveau-né dont la thrombopénie allo-immune néonatale est confirmée (ou fortement suspectée) ou chez un nouveau-né dont la mère présente une thrombopénie immune</p> <p>4 : À considérer dans les cas de thrombopénie allo-immune néonatale réfractaires à la transfusion de plaquettes HPA-1a/5b négatif (ou lorsque des plaquettes contenant l'antigène approprié ne sont pas disponibles) [New <i>et al.</i>, 2016]</p> <p>5 : Recommandé dès la 12^e à la 16^e semaine de grossesse dans les cas d'incompatibilité fœto-maternelle en présence d'un antécédent d'hémorragie intracrânienne fœtale ou néonatale associée à une thrombopénie allo-immune; peut être considéré dès la 20^e à la 22^e semaine de grossesse dans les autres cas de grossesse en présence d'un antécédent de thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale (mais sans hémorragie intracrânienne); chez le nouveau-né, des transfusions de plaquettes devraient être faites lorsqu'il est nécessaire de faire augmenter le taux de plaquettes (en présence de saignements potentiellement mortels ou d'un taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$). L'usage des IgIV ne devrait être considéré que lorsque des plaquettes (sélectionnées ou non par typage HPA) ne sont pas disponibles) [Lieberman <i>et al.</i>, 2019].</p>	<p>n. d.</p> <p>III / C</p> <p>4a / rôle thérapeutique établi</p> <p>C / 1</p> <p>très faible / forte</p> <p>très faible / forte</p> <p>Suggestion pour la pratique</p>

¹ La légende associée au niveau de preuve et à la force de recommandation selon chacun des GPC est présentée en détail dans l'annexe G.

2.6.2. Dose et fréquence d'administration

En hématologie, deux principaux types de traitement par IgIV peuvent être utilisés, soit le traitement de substitution et le traitement immunomodulateur. Les objectifs, quelque peu différents, vont déterminer la dose d'IgIV à administrer.

2.6.2.1. Traitement de substitution

L'objectif du traitement de substitution est de ramener la concentration sérique d'IgG à un niveau fonctionnel pour diminuer le risque d'infection. Ce traitement est typiquement utilisé dans les cas d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique ou à la suite d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Une dose de 0,4 g/kg à 0,6 g/kg, répétée toutes les 4 semaines, est généralement recommandée dans ce type

de traitement dans les 3 GPC nationaux retenus [National Blood Authority, 2018; Prairie Collaborative IG, 2018; Department of Health, 2011]. À ce sujet, le guide australien mentionne que la dose d'entretien peut être répétée plus fréquemment, au besoin, pour obtenir un creux d'IgG sérique qui corresponde au moins à la limite inférieure de l'intervalle de référence spécifique à l'âge du patient. La dose maximale totale ne doit toutefois pas dépasser 1 g/kg sur une période de 4 semaines. Par ailleurs, le GPC canadien précise que, pour traiter la plupart des pathologies chroniques, une réduction de la dose, ou une augmentation de l'intervalle entre les traitements, devrait être envisagée dès que l'état de santé du patient est stabilisé, jusqu'à l'obtention de la plus faible dose nécessaire à l'atteinte de l'effet clinique souhaité, une précision qui est aussi présentée dans le GPC australien. Les 3 GPC nationaux ne font mention d'aucune particularité quant à la dose ou à la fréquence d'administration des IgIV chez l'enfant ou chez la femme enceinte.

Les monographies des préparations d'IgIV homologuées par Santé Canada établissent des posologies particulières selon les indications et les produits (voir le tableau G-2 de l'annexe G). En ce qui concerne le traitement de substitution à administrer dans les cas d'immunodéficience secondaire, la dose recommandée de Privigen^{MC} et de Panzyga^{MC} est de 0,2 g/kg à 0,8 g/kg, administrée toutes les 3 ou 4 semaines avec une concentration sérique minimale cible d'IgG proposée à au moins 5 g/l [CSL Behring Canada, 2019b; Octapharma Canada, 2019a]. Quant au GAMMAGARD LIQUID^{MC}, la dose recommandée dans les traitements de substitution des déficits immunitaires secondaires à une greffe de moelle osseuse allogénique est de 0,2 g/kg à 0,4 g/kg, administrée toutes les 3 ou 4 semaines pour obtenir une concentration sérique minimale cible d'IgG d'au moins 4 g/l à 6 g/l [Shire Pharma Canada, 2018b]. Dans les cas de greffe de moelle osseuse allogénique, une dose de 0,5 g/kg de Gamunex^{MC} ou d'IGIVnex^{MC} est recommandée, administrée 7 et 2 jours avant la greffe, puis 1 fois par semaine jusqu'à 90 jours après la greffe [Grifols Canada, 2017; Grifols Canada, 2016].

2.6.2.2. Traitement immunomodulateur

L'objectif du traitement immunomodulateur est d'interrompre les réponses immunitaires pathologiques associées à plusieurs maladies auto-immunes en se servant de la capacité des Ig non spécifiques de moduler l'auto-immunité ou l'alloréactivité [INESSS, 2014]. Ce type de traitement est utilisé dans la plupart des indications hématologiques, à l'exception des greffes de cellules souches hématopoïétiques et des hypogammaglobulinémies secondaires. Une dose totale de 1 g/kg à 2 g/kg, répartie sur 2 à 5 jours, est généralement recommandée dans les 3 GPC nationaux retenus [National Blood Authority, 2018; Prairie Collaborative IG, 2018; Department of Health, 2011]. Le traitement immunomodulateur n'est pas récurrent et ne sera répété que dans certains cas de rechute. Chez l'enfant, une dose unique de 0,5 g/kg à 1 g/kg est plutôt recommandée et peut être répétée toutes les 12 à 24 heures, selon les symptômes cliniques [Prairie Collaborative IG, 2018; Department of Health, 2011]. En outre, le guide australien recommande, chez la femme enceinte, l'usage d'une dose unique de 1 g/kg, jusqu'à un poids maximum de 100 kg chez la mère, qui sera répétée toutes les semaines durant toute la grossesse dans les cas de maladie hémolytique du fœtus, ou une dose

initiale de 0,8 g/kg à 2 g/kg, en dose unique ou divisée, qui sera répétée toutes les 4 à 6 semaines durant toute la grossesse dans les cas de thrombopénie immune (dose totale maximale de 2 g/kg divisée sur une période 4 semaines) [National Blood Authority, 2018].

Les monographies des préparations d'IgIV homologuées par Santé Canada établissent des posologies particulières selon les indications et les produits (voir le tableau G-2 de l'annexe G). En ce qui concerne le traitement immunomodulateur à administrer dans les cas de thrombopénie immune, la dose recommandée de Privigen^{MC} et de Panzyga^{MC} est de 1,0 g/kg administrée pendant 2 journées consécutives [CSL Behring Canada, 2019b; Octapharma Canada, 2019a]. La dose recommandée de GAMMAGARD LIQUID^{MC} dans le traitement immunomodulateur dans les cas de thrombopénie immune est de 0,8 g/kg à 1,0 g/kg administrée le jour 1 (une répétition est possible dans les 3 jours suivants) ou de 0,4 g/kg/jour pendant 2 à 5 jours [Shire Pharma Canada, 2018b]. Quant au Gamunex[®] et au IGIVnex[®], une dose totale de 2,0 g/kg répartie sur 2 à 5 jours est recommandée dans les cas de thrombopénie immune [Grifols Canada, 2017; Grifols Canada, 2016]. De plus, la monographie du Panzyga^{MC} précise que le traitement peut être renouvelé en cas de rechute alors que celles de Gamunex^{MC} et d'IGIVnex^{MC} précisent qu'il n'est pas nécessaire d'administrer la deuxième perfusion de 1 g/kg dans le cas où une augmentation suffisante du nombre de plaquettes est obtenue 24 heures après l'administration de la première perfusion [Octapharma Canada, 2019a; Grifols Canada, 2017; Grifols Canada, 2016].

2.6.2.3. Autres considérations posologiques

Pour traiter les patients dont l'indice de masse corporelle est supérieur ou égal à 30 kg/m² ou dont le poids réel dépasse de plus de 20 % le poids idéal, il est précisé dans le GPC britannique que les prescripteurs devraient considérer d'employer le poids ajusté pour calculer la dose d'IgIV à administrer [Department of Health, 2011]. Selon cette approche, qui repose sur le fait que les IgIV se distribuent très peu dans le tissu adipeux, les patients obèses ou qui ont un excès de poids reçoivent une dose plus faible d'IgIV que si la dose avait été calculée en fonction de leur poids réel. Pour effectuer le calcul de la dose ajustée selon le poids, le GPC britannique renvoie au calculateur accessible sur le site Web du Réseau régional ontarien de coordination du sang (RRoCS). Il faut préciser que le RRoCS y indique que l'emploi du poids ajusté concerne les « patients cliniquement obèses », et que cette forme de calcul n'est pas recommandée en pédiatrie, chez les patients (enfants ou adultes) mesurant moins de 1,52 m (5 pieds) ou lorsque le poids réel est inférieur au poids idéal. Le GPC australien indique plutôt qu'une dose calculée en fonction du poids idéal peut être utilisée à la discrétion du prescripteur parce que, malgré le fait que certaines données soutiennent l'emploi du poids maigre (poids excluant le tissu adipeux) pour déterminer la dose d'IgIV, de plus amples recherches sont nécessaires [National Blood Authority, 2018]. Par ailleurs, le GPC canadien indique que le poids ajusté devrait être utilisé, sauf avis contraire, pour calculer la dose à administrer à un patient obèse ou qui a un excès de poids [Prairie Collaborative IG, 2018].

2.6.2.4. IgSC

Les IgSC sont approuvées par Santé Canada pour un usage chez les patients atteints d'un déficit immunitaire secondaire et qui nécessitent un traitement de substitution par des Ig [CSL Behring Canada, 2019a; Octapharma Canada, 2019b; Shire Pharma Canada, 2018a; Grifols Canada, 2017; Grifols Canada, 2016]. Les 3 GPC nationaux retenus recommandent de considérer les IgSC comme option de traitement en remplacement des IgIV dans les cas d'immunodéficience secondaire ou chez les patients qui reçoivent un traitement par des IgIV à long terme, lorsque cela est jugé approprié [National Blood Authority, 2018; Prairie Collaborative IG, 2018; Department of Health, 2011]. À ce sujet, les GPC australien et canadien recommandent respectivement une dose hebdomadaire de 0,1 g/kg et de 0,1 g/kg à 0,5 g/kg, ajustée en fonction de la concentration minimale sérique d'IgG visée, dans les cas d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique ou à une greffe de cellules souches hématopoïétiques [National Blood Authority, 2018; Prairie Collaborative IG, 2018].

Les monographies des préparations d'IgSC homologuées par Santé Canada établissent des posologies particulières selon les produits (voir le tableau G-2 de l'annexe G). Une dose hebdomadaire de 0,1 g/kg à 0,2 g/kg de Cutaquig^{MC} et de Hizentra^{MC} est recommandée [CSL Behring Canada, 2019a; Octapharma Canada, 2019b], alors qu'une dose mensuelle de 0,3 g/kg à 1,0 g/kg de Cuvitru^{MC} (en fonction de la concentration minimale sérique d'IgG visée) est recommandée [Shire Pharma Canada, 2018a]. Les IgSC peuvent être administrées à des intervalles allant de 1 fois par jour à 1 fois par semaine ([Octapharma Canada, 2019b]) ou toutes les 2 semaines [CSL Behring Canada, 2019a; Shire Pharma Canada, 2018a]. Enfin, chez les patients qui ont déjà reçu un traitement de substitution par des IgIV, il est généralement recommandé de calculer la dose hebdomadaire des IgSC en convertissant la dose mensuelle utilisée pour le traitement par des IgIV en une dose hebdomadaire équivalente [CSL Behring Canada, 2019a; Octapharma Canada, 2019b; Shire Pharma Canada, 2018a]. Par contre, le calcul de la dose hebdomadaire d'IgSC recommandée de Gamunex^{MC} et IGIVnex^{MC} est quelque peu différent : il est recommandé de multiplier par 1,37 la dose d'IgIV mensuelle précédemment utilisée avant de la convertir en dose hebdomadaire [Grifols Canada, 2017; Grifols Canada, 2016].

2.6.3. Contre-indications

Les contre-indications communes aux différentes IgIV provenant des monographies sont :

- hypersensibilité connue à l'un des composants du produit;
- antécédents de réaction anaphylactique ou de réaction systémique grave associés à l'administration d'Ig;
- déficit sélectif en Ig de type A (IgA sériques < 0,05 g/l) et présence d'anticorps anti-IgA.

Les GPC ne fournissent aucune information sur les contre-indications.

2.6.1. Précautions

Les précautions d'usage communes aux IgIV provenant des monographies (voir le tableau G-2) sont les suivantes :

- avant la perfusion : s'assurer que le patient est suffisamment hydraté et qu'il ne présente pas d'hypovolémie;
- pendant la perfusion : surveiller les signes vitaux.

Chez les patients à risque de développer une dysfonction rénale, les monographies indiquent d'administrer les IgIV à la vitesse de perfusion la plus lente possible (GAMMAGARD LIQUID^{MC}, Octagam^{MC} et Privigen^{MC}), et à la concentration minimale disponible (GAMMAGARD LIQUID^{MC}). Dans la monographie de IGIVnex^{MC} et de Gamunex^{MC} concernant les patients qui souffrent d'insuffisance rénale aiguë, on indique ceci : « réduire la dose, la concentration et/ou la vitesse de perfusion ». Les recommandations communes aux différentes IgIV sont les suivantes :

- une vérification périodique de la fonction rénale et du débit urinaire est particulièrement importante quand on soupçonne que le risque d'insuffisance rénale aiguë est accru;
- une investigation de la fonction rénale (dont le dosage de l'azote uréique sanguin et la mesure de la créatininémie) doit être effectuée avant la première perfusion et à intervalles appropriés par la suite;
- en cas de détérioration de la fonction rénale, interrompre l'administration des IgIV (Octagam^{MC} et Panzyga^{MC}) ou envisager un arrêt de l'utilisation des IgIV (GAMMAGARD LIQUID^{MC}, Gamunex^{MC}, IVIGnex^{MC}, Privigen^{MC}).

Les monographies recommandent également de faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des IgIV, parce que des preuves cliniques établissent une corrélation entre l'administration d'Ig et la survenue d'événements thromboemboliques (voir le tableau G-2).

Privigen^{MC} doit en outre être administré avec prudence chez les patients atteints d'hyperprolinémie (voir le tableau G-2).

Pour traiter les patients à risque d'insuffisance rénale, le GPC britannique recommande de privilégier les produits contenant peu ou pas de sucrose et, chez les patients qui ont un antécédent de réaction anaphylactique à la suite de l'administration d'Ig ou chez lesquelles ce type de réaction se produit, d'utiliser des produits contenant peu d'IgA (voir le tableau G-2). Les autres GPC ne fournissent aucune information relative aux précautions.

2.6.2. Durée du traitement

Parmi les 3 GPC nationaux retenus, seul le GPC britannique classe en deux catégories les indications dans lesquelles il recommande l'usage des IgIV, à savoir : traitement à court terme ou traitement à long terme [Department of Health, 2011]. La durée d'un

traitement à court terme y est définie comme inférieure ou égale à 3 mois et celle d'un traitement à long terme, comme supérieure ou égale à 3 mois. Seules 3 indications hématologiques sont classées par le GPC britannique parmi les traitements à long terme, soit les immunodéficiences secondaires de toutes causes (cancer ou greffe de cellules souches hématopoïétiques) et la thrombocytopénie allo-immune fœtale et néonatale. Les autres indications abordées sont classées parmi les traitements à court terme. Les autres documents, y compris les monographies, ne fournissent aucune information sur la durée de traitement recommandée. Le GPC canadien précise toutefois que la plus faible dose d'IgIV doit être utilisée durant la plus courte période de temps nécessaire à l'obtention de la réponse clinique souhaitée [Prairie Collaborative IG, 2018].

2.6.3. Critères d'amorce et d'arrêt

Dans l'ensemble, le GPC canadien précise qu'une évaluation par un spécialiste approprié qui connaît bien l'usage des IgIV, devrait être effectuée, lorsque cela est possible, avant l'amorce d'un traitement par des IgIV [Prairie Collaborative IG, 2018]. Il précise également que l'usage des IgIV pour soigner un état chronique devrait être fait principalement par un spécialiste ou en partenariat avec un spécialiste. D'un autre côté, les GPC britannique et australien précisent que dans certaines indications hématologiques (hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique et syndrome hémophagocytaire), le diagnostic doit être établi par un hématologue ou un autre spécialiste pertinent selon la pathologie (voir le tableau G-1 de l'annexe G) [National Blood Authority, 2018; Department of Health, 2011]. Enfin, le GPC australien précise qu'un traitement par des IgIV ne devrait être poursuivi ou renouvelé que si l'avantage clinique a été démontré [National Blood Authority, 2018]. Il précise de plus, dans le cas spécifique de l'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique ou de la greffe de cellules souches hématopoïétiques, qu'un arrêt du traitement par des IgIV devrait être considéré au moins après chaque période de traitement de 12 mois. Les monographies ne fournissent aucune information sur les critères d'amorce et d'arrêt.

2.6.4. Suivi du traitement

2.6.4.1. Critères d'évaluation

Les 3 GPC nationaux retenus proposent, selon les indications, des critères particuliers d'évaluation [National Blood Authority, 2018; Prairie Collaborative IG, 2018; Department of Health, 2011]. Ces critères sont présentés dans l'annexe G (voir le tableau G-1).

2.6.4.2. Fréquence de l'évaluation

En ce qui concerne la fréquence de l'évaluation, le GPC britannique recommande que le traitement soit reconsidéré tous les ans chez les patients traités à long terme [Department of Health, 2011]. Concernant ces patients, le GPC canadien recommande plutôt une évaluation au plus tard 6 mois après l'amorce du traitement et, par la suite, au moins 1 fois par année dans les cas d'hypogammaglobulinémie secondaire, en présence

d'inhibiteurs de facteurs de coagulation et dans de rares cas de thrombopénie immune [Prairie Collaborative IG, 2018]. Les recommandations australiennes sont semblables aux recommandations canadiennes pour ce qui est de l'hypogammaglobulinémie secondaire, mais elles diffèrent quelque peu en ce qui a trait à la thrombopénie immune chronique, à l'hémophilie acquise et à la présence d'inhibiteurs de la coagulation, des indications dans lesquelles une évaluation tous les 6 mois est recommandée [National Blood Authority, 2018].

DISCUSSION

Dans les revues systématiques de la littérature réalisées dans le cadre du présent projet, l'efficacité et l'innocuité des IgIV et des IgSC ont été évaluées relativement à 25 indications en hématologie. De plus, une revue systématique de GPC a été réalisée afin de repérer les modalités d'usage des IgIV. Les principaux constats qui se dégagent de l'ensemble de ces données scientifiques sont présentés ci-dessous.

Bilan des principaux constats

Efficacité des IgIV

Des études primaires et des revues systématiques d'études primaires portant sur l'efficacité des IgIV dans 17 des indications hématologiques étudiées ont été repérées.

- Concernant 3 de ces 17 indications, soit la greffe de cellules souches hématopoïétiques, l'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique et la thrombopénie immune aiguë chez l'enfant, les résultats d'ECRA, d'ECRNa et d'études de cohortes rétrospectives ont montré, avec un niveau de preuve global jugé modéré ou élevé, que les IgIV étaient efficaces selon les paramètres cliniques évalués. Plus précisément, les IgIV ont été plus efficaces qu'aucun traitement dans tous les cas, alors que l'efficacité des IgIV a été meilleure (effet plus rapide) que celle des corticostéroïdes dans les cas de thrombopénie immune aiguë chez l'enfant. En ce qui concerne les greffes de cellules souches hématopoïétiques, ce constat ne s'applique qu'à la prophylaxie contre les infections dans les cas d'allogreffe alors que les résultats d'un ECRA ne montrent aucune efficacité des IgIV pour la prévention des infections dans les cas d'autogreffe ou pour la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte.
- Concernant 2 de ces 17 indications, soit la thrombopénie induite par une infection et les inhibiteurs de facteurs de la coagulation, les résultats respectifs de 2 ECRA et d'un essai clinique croisé, tous de petite taille, ont indiqué, avec un niveau de preuve jugé faible, que les IgIV étaient efficaces selon le paramètre clinique évalué. Plus précisément, les IgIV ont été plus efficaces qu'aucun traitement, dans les cas de thrombopénie induite par une infection, ou qu'un traitement par la desmopressine ou par un concentré de FVIII:vWF, en ce qui concerne la présence d'inhibiteurs de facteurs de coagulation. Par contre, l'étude sur cette dernière indication portait sur une population de patients très spécifique, soit des adultes atteints du syndrome de von Willebrand acquis à la suite d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée.
- Concernant 4 de ces 17 indications, soit la thrombopénie immune aiguë chez l'adulte, la thrombopénie immune chronique chez l'enfant, la thrombopénie immune chronique chez l'adulte et la thrombopénie immune durant la grossesse, les résultats de plus d'une étude primaire ont indiqué, avec un niveau de preuve jugé faible ou

modéré, que les IgIV étaient aussi efficaces que le traitement comparateur, à savoir un traitement dont l'efficacité est reconnue pour traiter ces affections.

- Concernant 1 de ces 17 indications, soit la maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus, les résultats montrent, avec un niveau de preuve jugé modéré, qu'il n'y a aucune différence significative de l'efficacité des IgIV utilisées en concomitance avec un traitement dont l'efficacité est reconnue pour traiter cette affection et ce dernier utilisé seul.
- Concernant 6 de ces 17 indications, soit l'anémie aplasique, l'anémie hémolytique auto-immune, le syndrome d'Evans, le syndrome hémophagocytaire, le syndrome hémolytique et urémique (SHU) et le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), les résultats relatifs à chacune de ces indications proviennent d'une seule étude de cohorte rétrospective de petite taille. Les résultats de ces études montrent, avec un niveau de preuve jugé faible qu'il n'y a aucune différence significative d'efficacité entre des IgIV utilisées en concomitance avec un traitement dont l'efficacité est reconnue pour traiter ces affections et ce dernier utilisé seul. Toutefois, chez les enfants atteints d'anémie aplasique sévère à très sévère, le taux de réponse hématologique est significativement plus élevé après un traitement de 3 mois combinant les IgIV et une thérapie immunosuppressive, par rapport à une thérapie immunosuppressive seule. Toutefois, aucune différence significative du taux de réponse complète entre les deux traitements après 6 et 12 mois n'est rapporté concernant le taux de réponse complète.
- Concernant 1 de ces 17 indications, soit la thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale, les résultats discordants d'études de cohortes rétrospectives de petite taille n'ont pas permis de conclure sur l'efficacité des IgIV.

Aucune étude primaire (ECRA ou étude de cohorte rétrospective) sur l'efficacité des IgIV dans les 8 indications restantes parmi les 25 indications hématologiques à l'étude n'a été repérée. Ces indications sont l'aplasie érythrocytaire, l'hémophilie acquise, la neutropénie auto-immune, le purpura post-transfusionnel, la réaction transfusionnelle hémolytique, le syndrome hyper hémolytique, le syndrome catastrophique des antiphospholipides et la thrombopénie induite par l'héparine.

Le niveau de preuve global associé à chacune des 25 indications à l'étude est indiqué dans le tableau 31.

Tableau 31 Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique relative à l'efficacité des IgIV selon l'indication

Niveau de preuve	Indications	
	Efficacité des IgIV	Aucune différence significative en traitement concomitant
Modéré à élevé	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombopénie immune aiguë chez l'enfant 	
Modéré	<ul style="list-style-type: none"> • Greffe de cellules souches hématopoïétiques (prévention des infections dans les cas d'allogreffe seulement) • Hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique • Thrombopénie immune aiguë chez l'adulte 	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus
Faible	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombopénie induite par une infection • Inhibiteurs de facteurs de la coagulation (syndrome de von Willebrand acquis à la suite d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée) • Thrombopénie immune chronique chez l'enfant • Thrombopénie immune chronique chez l'adulte • Thrombopénie immune durant la grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie aplasique • Anémie hémolytique auto-immune • Syndrome d'Evans • Syndrome hémophagocytaire • Syndrome hémolytique et urémique • Purpura thrombotique thrombocytopénique
Insuffisant	<ul style="list-style-type: none"> • Aplasie érythrocytaire • Hémophilie acquise • Neutropénie auto-immune • Purpura post-transfusionnel • Réaction transfusionnelle hémolytique 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome hyper hémolytique • Syndrome catastrophique des antiphospholipides • Thrombopénie induite par l'héparine • Thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale

Innocuité des IgIV

Les effets indésirables (EI) associés à l'usage des IgIV et rapportés dans la littérature scientifique sont le plus souvent d'ordre systémique et ils ne sont pas graves. Ils incluent les céphalées, la fièvre et les frissons. Des effets indésirables graves (EIG), habituellement rares, ont toutefois été décrits, tels que des réactions allergiques majeures, des réactions thromboemboliques, des réactions hémolytiques et des cas de méningite aseptique.

Parmi les 3 ECRA dans lesquels un placebo servait de comparateur et qui rapportent des EI à la suite d'un traitement par des IgIV, l'incidence des EI rapportée est significativement plus élevée que celle du placebo dans 2 ECRA, cette différence étant aussi rapportée dans le 3^e ECRA, sans toutefois être statistiquement significative. Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes n'a été rapporté pour ce qui est de l'incidence des EIG; toutefois, une incidence plus élevée dans le groupe traité par des IgIV a été rapportée dans 1 ECRA (maladie veino-occlusive grave ou méningite aseptique), mais cette différence n'est pas statistiquement significative. Ensuite, les résultats comparatifs d'EI entre les IgIV et les corticostéroïdes, bien qu'ils soient hétérogènes, semblent indiquer des résultats comparables entre les deux groupes de traitement. Enfin, les résultats comparatifs d'EI entre les IgIV et les Ig anti-D montrent, dans 7 des 8 études retenues, une incidence des EI plus élevée dans le groupe traité par des IgIV que dans le groupe traité par des Ig anti-D. Toutefois, cette différence n'est statistiquement significative que dans 3 de ces études.

Efficacité des IgSC

La preuve établie sur l'efficacité du traitement par des IgSC dans des indications en hématologie repose principalement sur 1 étude de cohorte rétrospective réalisée sur un petit effectif de patients qui ont subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques ainsi que sur 1 ECRA et 1 étude de cohorte rétrospective réalisés sur de petits effectifs de patients atteints d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique. Les résultats de ces études indiquent, avec un niveau de preuve faible, que les IgSC seraient au moins aussi efficaces que les IgIV pour prévenir des infections chez les personnes qui ont subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques ou qui sont atteintes d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique.

Innocuité des IgSC

Les EI des IgSC rapportés dans les quelques études retenues sont principalement locaux et transitoires, et aucun EIG n'a été rapporté.

Modalités d'usage

Parmi les GPC retenus, les recommandations relatives à l'usage des IgIV sont similaires relativement à la plupart des indications hématologiques retenues, mais certaines conditions d'usage diffèrent parfois d'un GPC à un autre. Les recommandations de posologie varient quant à elles en fonction du type de traitement à administrer. Dans le cas d'un traitement immunomodulateur, les données provenant des GPC concordent quant à la recommandation d'une dose totale de 1 g/kg à 2 g/kg administrée répartie sur une période de 2 à 5 jours, une dose unique de 1 g/kg étant toutefois recommandée chez l'enfant et la femme enceinte. Le traitement immunomodulateur n'est pas récurrent et ne sera répété que dans certains cas de rechute; chez la femme enceinte, le traitement sera répété 1 à 2 fois par semaine durant la grossesse. Concernant le traitement de substitution, les données provenant des GPC concordent quant à la recommandation d'une dose totale de 0,4 g/kg à 0,6 g/kg, qui devra être répétée toutes les 4 semaines. À ce sujet, les GPC recommandent tous de viser la dose minimale efficace ou de tenter de réduire les doses, en augmentant l'intervalle entre deux traitements ou en donnant des doses réduites.

Forces et limites

Une des forces principales de l'ensemble des revues systématiques réalisées aux fins du présent projet est qu'elles reposent sur une méthodologie rigoureuse et explicite, comprenant une recherche systématique de la littérature, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une présentation et une synthèse systématique des conclusions. Ce travail comporte néanmoins des limites qui doivent être soulignées.

La faible qualité des données scientifiques qui ont servi à évaluer l'efficacité des IgIV dans la majorité des indications étudiées constitue la limite principale. En effet, les données probantes analysées sur 19 des 25 indications à l'étude sont associées à un

niveau de preuve jugé faible ou insuffisant à partir des études primaires publiées. Concernant une bonne proportion des indications, les données probantes sont associées à un niveau de preuve jugé faible, et seules des études de cohortes rétrospectives isolées et réalisées sur de petits effectifs étaient disponibles, si bien qu'il est difficile de généraliser avec confiance leurs résultats pour les appliquer à toutes les personnes concernées par l'indication étudiée. De plus, le devis d'étude utilisé ne permettait généralement pas de conclure directement sur l'efficacité des IgIV, celles-ci étant souvent évaluées en combinaison avec un autre traitement dont l'efficacité a déjà été démontrée pour le traitement de ces personnes. Concernant les autres indications sur lesquelles les données probantes sont associées à un niveau de preuve faible, 1 à 2 ECRA étaient disponibles, mais ils sont généralement de faible qualité méthodologique et comportent un risque de biais important. Concernant les indications sur lesquelles les données probantes sont associées à un niveau de preuve jugé insuffisant, aucune étude primaire qui aurait pu servir à évaluer l'efficacité des IgIV n'a été retenue. Soulignons toutefois que la majorité des indications sur lesquelles les données probantes sont associées à un niveau de preuve faible ou insuffisant sont très rares et peuvent ainsi difficilement faire l'objet d'ECRA portant sur un nombre suffisant de patients.

Lorsque des ECRA ont été réalisés, un placebo était rarement utilisé dans le traitement comparateur et l'efficacité des IgIV était davantage évaluée en comparant les résultats obtenus dans un groupe traité par des IgIV aux résultats obtenus dans un groupe n'ayant reçu aucun traitement. L'absence d'un placebo dans ces études empêche l'utilisation d'un devis à double insu, ce qui aurait permis de limiter le risque de biais associé à ces études.

Une autre limite tient au fait que les résultats cliniques d'intérêt présentés dans les différentes études retenues étaient souvent hétérogènes, notamment dans les études sur les indications associées à une thrombopénie, où plusieurs paramètres différents étaient analysés pour tenir compte d'un même résultat clinique. Dans ces études, la réponse au traitement pouvait être évaluée en calculant, par exemple, l'augmentation du taux de plaquettes après le traitement ou le nombre de patients dont le taux de plaquettes se situe au-dessus d'un seuil préétabli, ce seuil pouvant lui-même varier d'une étude à une autre.

Concernant l'innocuité, les EIG sont peu rapportés dans les études, probablement en raison de leur faible fréquence, de la courte durée du suivi et de la petite taille des échantillons. Cependant, les cas rapportés aux systèmes de pharmacovigilance ou d'hémovigilance, le cas échéant, ont permis d'avoir une meilleure connaissance des effets rares et graves.

Les données scientifiques en appui à l'usage des IgSC dans des indications hématologiques sont associées à un niveau de preuve jugé faible et elles portent uniquement sur deux indications : la prévention des infections chez les personnes qui ont subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques ou la prévention des infections chez les personnes qui sont atteintes d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique. De nouveaux ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité des IgSC par rapport à celle des IgIV permettraient de tirer des conclusions associées à un niveau de preuve plus élevé.

Enfin, la revue systématique des GPC portant sur les modalités d'usage des IgIV repose également sur une méthodologie explicite qui comprend une recherche systématique de la littérature, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une présentation et une synthèse des conclusions. Toutefois, bien que la qualité méthodologique de 32 GPC ait été jugée suffisante pour qu'ils soient retenus à la suite de leur évaluation, certaines des indications à l'étude n'étaient abordées que dans 3 GPC. De plus, la qualité méthodologique des études primaires qui ont servi à élaborer les recommandations contenues dans ces documents n'a pas été évaluée par l'INESSS.

CONCLUSION

Un total de 25 revues systématiques ont été effectuées dans le cadre du présent projet afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement par des IgIV dans chacune des indications hématologiques à l'étude. Le niveau de preuve global attribué aux données scientifiques repérées a été évalué et il permet à l'INESSS de conclure ce qui suit :

- L'efficacité des IgIV est établie, avec un niveau de preuve de modéré à élevé, pour la prévention des infections chez des personnes qui ont subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques ou qui sont atteintes d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique et pour le traitement de la thrombopénie immune aiguë, chez l'adulte et chez l'enfant.
- Les IgIV semblent être efficaces, avec un niveau de preuve faible, pour le traitement de la thrombopénie induite par une infection, de la thrombopénie immune durant la grossesse, de la thrombopénie immune chronique (chez l'enfant et chez l'adulte) et chez les personnes qui présentent des inhibiteurs de facteurs de coagulation (syndrome de von Willebrand acquis à la suite d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée).
- L'efficacité des IgIV semble être insuffisante, avec un niveau de preuve de faible à modéré, pour le traitement de l'anémie aplasique, de l'anémie hémolytique auto-immune, de la maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus, du syndrome d'Evans, du syndrome hémophagocytaire, du syndrome hémolytique et urémique ou du purpura thrombotique thrombocytopénique.
- Les données scientifiques ne permettent pas de tirer des conclusions concernant l'efficacité des IgIV pour le traitement de l'aplasie érythrocytaire, de l'hémophilie acquise, de la neutropénie auto-immune, du purpura post-transfusionnel, de la réaction transfusionnelle hémolytique, du syndrome hyper hémolytique, du syndrome catastrophique des antiphospholipides, de la thrombopénie induite par l'héparine ou de la thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale (niveau de preuve insuffisant). Il faut toutefois préciser que les résultats d'une des deux études disponibles sur la thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale indiquent qu'il pourrait y avoir une réponse clinique chez certains patients.

Il importe de rappeler que plusieurs des indications hématologiques étudiées sont rares. Les conclusions sont donc limitées par le faible nombre d'ECRA disponibles sur ce sujet et de participants à ces études. La plupart des données scientifiques disponibles sur l'efficacité d'un traitement par des IgIV dans les 25 indications à l'étude comportent des limites méthodologiques et soulèvent des incertitudes importantes. Par ailleurs, l'administration d'IgIV peut être associée à la survenue d'EI le plus souvent non graves. Des EI graves (EIG), lesquels surviennent rarement, ont toutefois été rapportés.

Les données scientifiques sur l'efficacité d'un traitement par des IgSC dans des indications hématologiques sont limitées et sont associées à niveau de preuve de faible à modéré. Elles indiquent toutefois que les IgSC sont efficaces pour la prévention des

infections chez les personnes qui ont subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques ou qui sont atteintes d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique. Les EI rapportés dans les études retenues sur les IgSC sont principalement locaux et transitoires. Aucun EIG n'a été rapporté.

Les données relatives aux modalités d'usage des IgIV proviennent principalement de 3 GPC nationaux de bonne qualité méthodologique. La plupart des conclusions concernant les indications dans lesquelles l'usage des IgIV est recommandé ou non recommandé sont similaires, mais certaines conditions d'usage peuvent toutefois différer d'un guide à un autre. Les posologies recommandées dans les GPC retenus concordent : ceux-ci recommandent généralement une dose totale de 1 g/kg à 2 g/kg, administrée sur une période de 2 à 5 jours, dans le cas d'un traitement immunomodulateur par IgIV, et une dose totale de 0,4 g/kg à 0,6 g/kg, répétée toutes les 4 semaines, dans le cas d'un traitement de substitution par des IgIV.

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information scientifique

Tableau A-1 Stratégie de repérage de l'information

MEDLINE (Ovid)	
Date de la recherche : janvier 2019	
Limites : anglais, français	
1	Immunoglobulins, Intravenous/
2	((subcutaneous* OR intravenous OR venous) ADJ5 (immunoglobulin* OR immune globulin* OR gamma globulin* OR ig OR igg)) OR ivig OR ivigg OR scig OR scigg).ti,ab,kf
3	1 OR 2
4	exp Treatment Outcome/
5	(effect* OR impact*).ti OR (effectiv* OR efficacy OR outcome* OR benefit*).ti,ab,kf
6	exp "drug-related side effects and adverse reactions"/
7	(risk* OR toxic*).ti OR ((adverse* ADJ3 (event* OR effect* OR reaction* OR outcome*)) OR side effect* OR long term effect* OR safety OR tolerability OR tolerable OR harm* OR complication* OR toxicit* OR ((drug OR immunoglobulin* OR immuno globulin* OR gamma globulin* OR ig OR ivig OR scig OR igg OR ivigg OR scigg) ADJ induced)).ti,ab,kf
8	4 OR 5 OR 6 OR 7
9	Hemophilia A/ OR Hemophilia B/ OR exp von Willebrand Diseases/ OR Red-Cell Aplasia, Pure/ OR Anemia, Diamond-Blackfan/ OR Agammaglobulinemia/ OR exp Hematologic Neoplasms/ OR exp Leukemia, Lymphoid/ OR exp Lymphoma/ OR exp Multiple Myeloma/ OR exp Erythroblastosis, Fetal/ OR exp Hyperbilirubinemia/ OR exp Blood Transfusion/ OR exp Anemia, Sickle Cell/ OR exp Hemolytic-Uremic Syndrome/ OR Anemia, Hemolytic, Autoimmune/ OR exp Anemia, Aplastic/ OR Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic/ OR Thrombocytopenia, Neonatal Alloimmune/ OR exp Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic/ OR exp Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic/ OR exp Hematopoietic Stem Cell Transplantation/ OR Antiphospholipid Syndrome/ OR exp Transfusion Reaction/
10	(h?emophilia* OR von Willebrand* OR (coagulation factor* ADJ (inhibito* OR deficienc*)) OR red cell aplasia* OR PRCA OR ((diamond blackfan OR blackfan diamond) ADJ3 (an?emia* OR syndrome)) OR ((agammaglobulinemia* OR hypogammaglobulinemia*) ADJ3 (acquired OR secondary)) OR (hemato* ADJ (malignanc* OR neoplasm*)) OR leukemia* OR lymphoma* OR nhl OR myeloma* OR ((immun* OR autoimmun*) ADJ3 neutropenia*) OR ain OR h?emolytic* disease* OR ((neonat* OR newborn*) ADJ3 jaundice*) OR erythroblastos* OR hyperbilirubin?emia* OR bilirubin?emia* OR hdf OR hdn OR transfusion* OR hyperh?emolysis OR sickle cell disease* OR sickle cell an?emia* OR sickle cell disorder* OR htr OR htrscd OR dhtr* OR h?emolytic* syndrome* OR ur?emic* syndrome* OR gasser* syndrome* OR hus OR ahus OR (h?emolytic* an?emia* ADJ3 (autoimmun* OR acquired OR idiopathic)) OR cold agglutinin* OR warm antibod* OR warm autoimmun* OR cold antibod* OR cold autoimmun* OR waiha OR aplastic an?emia* OR hypoplastic an?emia* OR evan* syndrome* OR

	((idiopathic* OR immun* OR autoimmun*) ADJ3 thrombo* purpura*) OR itp OR thrombocytopenia* OR thrombopenia* OR fait OR nait OR fnait OR f nait OR hit OR ((moschowitz OR upshaw OR schulman) ADJ (disease* OR syndrome*)) OR ittp OR (hemophagocytic* ADJ (syndrome* OR lymphohistiocytos*)) OR hlh OR (hematopoietic ADJ3 stem cell* ADJ3 transplant*) OR hsct OR ((antiphospholipid* OR anti phospholipid*) ADJ2 syndrome*) OR hughes* syndrome* OR asherson* syndrome OR post transfusion purpura OR ptp).ti,ab,kf
11	9 OR 10
12	(practice guideline.pt OR guideline.pt OR consensus development conference, NIH.pt OR consensus development conference.pt OR (guideline* OR guide line* OR guidance* OR consensus OR (position* ADJ (statement* OR paper*)) OR recommendation statement*).ti) NOT (comment OR editorial OR interview OR letter OR news OR case reports).pt
13	(3 OR 11) AND 12
14	limit 13 to yr="2009 -Current"
15	3 AND 8 AND 11
16	exp animals/ NOT exp humans/
17	15 NOT 16
18	(comment OR editorial OR letter OR case reports).pt
19	17 NOT 18

Embase (Ovid)	
Date de la recherche : janvier 2019	
Limites : anglais, français; « Exclude MEDLINE journals »	
1	((subcutaneous* OR intravenous OR venous) ADJ5 (immunoglobulin* OR immune globulin* OR gamma globulin* OR ig OR igg)) OR ivig OR ivigg OR scig OR scigg).ti,ab,kw
2	exp Treatment Outcome/
3	(effect* OR impact*).ti OR (effectiv* OR efficacy OR outcome* OR benefit*).ti,ab,kw
4	exp Adverse Drug Reaction/
5	(risk* OR toxic*).ti OR ((adverse* ADJ3 (event* OR effect* OR reaction* OR outcome*)) OR side effect* OR long term effect* OR safety OR tolerability OR tolerable OR harm* OR complication* OR toxicit* OR ((drug OR immunoglobulin* OR immuno globulin* OR gamma globulin* OR ig OR ivig OR scig OR igg OR ivigg OR scigg) ADJ induced)).ti,ab,kw
6	2 OR 3 OR 4 OR 5
7	exp Hemophilia/ OR Pure Red Cell Anemia/ OR Blackfan Diamond Anemia/ OR Immunoglobulin Deficiency/ OR Hematologic Malignancy/ OR exp Chronic Lymphatic Leukemia/ OR Lymphoma/ OR exp Nonhodgkin Lymphoma/ OR Multiple Myeloma/ OR Newborn Hemolytic Disease/ OR Hyperbilirubinemia/ OR Neonatal Hyperbilirubinemia/ OR Blood Transfusion/ OR Sickle Cell Anemia/ OR exp Hemolytic Uremic Syndrome/ OR Aplastic Anemia/ OR Autoimmune Hemolytic Anemia/ OR Idiopathic Thrombocytopenic Purpura/ OR Neonatal Alloimmune

	Thrombocytopenia/ OR Heparin Induced Thrombocytopenia/ OR Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/ OR Hemophagocytic Syndrome/ OR exp Hematopoietic Stem Cell Transplantation/ OR Antiphospholipid Syndrome/ OR Transfusion Reaction/
8	(h?emophilia* OR von Willebrand* OR (coagulation factor* ADJ (inhibito* OR deficienc*)) OR red cell aplasia* OR PRCA OR ((diamond blackfan OR blackfan diamond) ADJ3 (an?emia* OR syndrome)) OR ((agammaglobulinemia* OR hypogammaglobulinemia*) ADJ3 (acquired OR secondary)) OR (hemato* ADJ (malignanc* OR neoplasm*)) OR leukemia* OR lymphoma* OR nhl OR myeloma* OR ((immun* OR autoimmun*) ADJ3 neutropenia*) OR ain OR h?emolytic* disease* OR ((neonat* OR newborn*) ADJ3 jaundice*) OR erythroblastos* OR hyperbilirubin?emia* OR bilirubin?emia* OR hdf OR hdn OR transfusion* OR hyperh?emolysis OR sickle cell disease* OR sickle cell an?emia* OR sickle cell disorder* OR htr OR htrscd OR dhtr* OR h?emolytic* syndrome* OR ur?emic* syndrome* OR gasser* syndrome* OR hus OR ahus OR (h?emolytic* an?emia* ADJ3 (autoimmun* OR acquired OR idiopathic)) OR cold agglutinin* OR warm antibod* OR warm autoimmun* OR cold antibod* OR cold autoimmun* OR waiha OR aplastic an?emia* OR hypoplastic an?emia* OR evan* syndrome* OR ((idiopathic* OR immun* OR autoimmun*) ADJ3 thrombo* purpura*) OR itp OR thrombocytopenia* OR thrombopenia* OR fait OR nait OR fnait OR f nait OR hit OR ((mosch#owitz OR upshaw OR schulman) ADJ (disease* OR syndrome*)) OR ittp OR (h?emophagocytic* ADJ (syndrome* OR lymphohistiocytos*)) OR hlh OR (h?ematopoietic ADJ3 stem cell* ADJ3 transplant*) OR hsct OR ((antiphospholipid* OR anti phospholipid*) ADJ2 syndrome*) OR hughes* syndrome* OR asherson* syndrome OR post transfusion purpura OR ptp).ti,ab,kw
9	7 OR 8
10	(guideline* OR guide line* OR guidance* OR consensus OR (position* ADJ (statement* OR paper*)) OR recommendation statement*).ti NOT (case report/ OR editorial/ OR letter/)
11	(1 OR 9) AND 10
12	limit 11 to yr="2009 -Current"
13	1 AND 6 AND 9
14	(exp Animal/ OR Nonhuman/) NOT exp Human/
15	13 NOT 14
16	case report/ OR editorial/ OR letter/
17	15 NOT 16

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database

Date de la recherche : janvier 2019

Limites : anglais, français.

1	Immunoglobulins, Intravenous/
2	((subcutaneous* OR intravenous OR venous) ADJ5 (immunoglobulin* OR immune globulin* OR gamma globulin* OR ig OR igg)) OR ivig OR ivigg OR scig OR scigg).ti,ab,hw,kw

3	1 OR 2
4	Hemophilia A/ OR Hemophilia B/ OR exp von Willebrand Diseases/ OR Red-Cell Aplasia, Pure/ OR Anemia, Diamond-Blackfan/ OR Agammaglobulinemia/ OR exp Hematologic Neoplasms/ OR exp Leukemia, Lymphoid/ OR exp Lymphoma/ OR exp Multiple Myeloma/ OR exp Erythroblastosis, Fetal/ OR exp Hyperbilirubinemia/ OR exp Blood Transfusion/ OR exp Anemia, Sickle Cell/ OR exp Hemolytic-Uremic Syndrome/ OR Anemia, Hemolytic, Autoimmune/ OR exp Anemia, Aplastic/ OR Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic/ OR Thrombocytopenia, Neonatal Alloimmune/ OR exp Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic/ OR exp Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic/ OR exp Hematopoietic Stem Cell Transplantation/ OR Antiphospholipid Syndrome/ OR exp Transfusion Reaction/
5	(h?emophilia* OR von Willebrand* OR (coagulation factor* ADJ (inhibito* OR deficienc*))) OR red cell aplasia* OR PRCA OR ((diamond blackfan OR blackfan diamond) ADJ3 (an?emia* OR syndrome)) OR ((agammaglobulinemia* OR hypogammaglobulinemia*) ADJ3 (acquired OR secondary)) OR (hemato* ADJ (malignanc* OR neoplasm*)) OR leukemia* OR lymphoma* OR nhl OR myeloma* OR ((immun* OR autoimmun*) ADJ3 neutropenia*) OR ain OR h?emolytic* disease* OR ((neonat* OR newborn*) ADJ3 jaundice*) OR erythroblastos* OR hyperbilirubin?emia* OR bilirubin?emia* OR hdf OR hdn OR transfusion* OR hyperh?emolysis OR sickle cell disease* OR sickle cell an?emia* OR sickle cell disorder* OR htr OR htrscd OR dhtr* OR h?emolytic* syndrome* OR ur?emic* syndrome* OR gasser* syndrome* OR hus OR ahus OR (h?emolytic* an?emia* ADJ3 (autoimmun* OR acquired OR idiopathic)) OR cold agglutinin* OR warm antibod* OR warm autoimmun* OR cold antibod* OR cold autoimmun* OR waiha OR aplastic an?emia* OR hypoplastic an?emia* OR evan* syndrome* OR ((idiopathic* OR immun* OR autoimmun*) ADJ3 thrombo* purpura*) OR itp OR thrombocytop?enia* OR thrombopenia* OR fait OR nait OR fnait OR f nait OR hit OR ((mosch#owitz OR upshaw OR schulman) ADJ (disease* OR syndrome*)) OR ittp OR (h?emophagocytic* ADJ (syndrome* OR lymphohistiocytos*)) OR hlh OR (h?ematopoietic ADJ3 stem cell* ADJ3 transplant*) OR hsct OR ((antiphospholipid* OR anti phospholipid*) ADJ2 syndrome*) OR hughes* syndrome* OR asherson* syndrome OR post transfusion purpura OR ptp).ti,ab,hw,kw
6	4 OR 5
7	(practice guideline.pt OR guideline.pt OR consensus development conference, NIH.pt OR consensus development conference.pt OR (guideline* OR guide line* OR guidance* OR consensus OR (position* ADJ (statement* OR paper*)) OR recommendation statement*).ti) NOT (comment OR editorial OR interview OR letter OR news OR case reports).pt
8	(3 OR 6) AND 7
9	limit 8 to yr="2009 -Current"
10	3 AND 6

Stratégie de recherche manuelle

Date de la recherche : 2009 - 2019

Limites : anglais et français

International

- Guidelines International Network (G-I-N) (<http://g-i-n.net>)
- International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) (<http://www.inahta.org>)
- Health Technology Assessment international (HTAi) (<http://vortal.htai.org/?q=organisations>)
- Organisation mondiale de la Santé (OMS) (<https://www.who.int/fr>)

Europe

- European Society for Medical Oncology (<https://www.esmo.org>)

Canada

- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (<https://www.cadth.ca/fr>)
- Institute of Health Economics (<https://www.ihe.ca>)
- Institut canadien d'information sur la santé (<https://www.cihi.ca/fr>)
- Association médicale canadienne (<https://www.cma.ca/fr>)
- Canadian Association of Medical Oncologists (<https://camo-acom.ca/>)
- Canadian Association of General Surgeons (<https://cags-accg.ca/>)
- Cancer Care Ontario (<https://www.cancercareontario.ca/>)
- Cancer Care Manitoba (<https://www.cancercare.mb.ca/home/>)
- Cancer Care Nova Scotia (<http://www.nshealth.ca/cancer-care>)
- Health Quality Ontario (<https://www.hqontario.ca>)
- British Columbia Cancer Agency (<http://www.bccancer.bc.ca/>)
- Alberta Health Services (<https://www.albertahealthservices.ca/>)
- Saskatchewan Cancer Agency (<http://www.saskcancer.ca/>)
- (Terre-Neuve et Labrador) (<http://www.easternhealth.ca/>)
- New Brunswick Cancer Network (<https://www2.gnb.ca/content/gnb/en/departments/health/NewBrunswickCancerNetwork.html>)

États-Unis

- Agency for Healthcare Research and Quality (<https://www.ahrq.gov>)
- Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov>)
- U.S. Department of Health & Human Services (<https://www.hhs.gov>)
- American Society of Clinical Oncology (<https://www.asco.org>)
- American College of Surgeons (<https://www.facs.org>)
- College of American Pathologists (<https://www.cap.org>)
- U. S. Department of Veterans Affairs (<https://www.va.gov/health/topics/>)

Australie et Nouvelle-Zélande

- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>)
- Australian Government Department of Health (<https://www.health.gov.au/>)
- New Zealand Ministry of Health (<https://www.health.govt.nz>)

Royaume-Uni

- Centre for Reviews and Dissemination (<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>)
- NHS National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk>)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>)
- NHS National Institute for Health Research (<https://www.nihr.ac.uk>)
- Clinical Commissioning Groups (<https://www.nhs.uk/ServiceDirectories/Pages/CCGListing.aspx>)
- Information Services Division (ISD) Scotland (<https://www.isdscotland.org>)
- Royal Society of Medicine (<https://www.rsm.ac.uk>)
- Association of Cancer Physicians (<https://www.theacp.org.uk>)
- Royal College of Surgeons (<https://www.rcseng.ac.uk>)
- Royal College of Pathologists (<https://www.rcpath.org>)
- GOV.UK (<https://www.gov.uk>)

France

- Haute Autorité de Santé (HAS) (https://www.has-sante.fr/jcms/fc_1249588/fr/accueil)
- Institut national du cancer (<http://www.e-cancer.fr/>)

Belgique

- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (<https://kce.fgov.be/fr>)

Tables des matières récentes de périodiques clés, dont :

- ASCO Journals (<https://ascopubs.org/>)
- Annals of Oncology (<https://academic.oup.com/annonc>)

Autres

- Google (<https://www.google.ca/>)
- Trip Database (<http://www.tripdatabase.com/>)

ANNEXE B

Critères d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Les quatre critères d'appréciation suivants ont été établis pour juger de la qualité des énoncés de preuve scientifique. Chacun de ces critères est associé à des dimensions permettant de mieux circonscrire leur évaluation selon l'échelle proposée (tableau B-1).

Limites méthodologiques des études

Le critère des limites méthodologiques des études juge du niveau selon lequel les données des études incluses dans la synthèse de la littérature pour établir les données de l'effet d'une intervention sur un résultat d'intérêt sont exemptes de biais associés au plan (devis) et à la conduite de ces études. L'appréciation de ce critère s'effectue en considérant les dimensions suivantes :

- La **quantité d'études** incluses dans la revue systématique de la littérature pour chaque question d'évaluation. Si la revue systématique est basée sur la revue des études de synthèses (revues systématiques avec ou sans méta-analyse), le nombre d'études primaires incluses dans ces synthèses sera considéré.
- Le **plan d'étude optimal** pour répondre à la question d'évaluation associée au résultat d'intérêt. Selon l'objet de la prise de décision au niveau de la gouverne ou au niveau clinique, une question clinique ou décisionnelle peut être répondu en analysant des résultats issus de différentes sortes de plan d'études ; il peut s'agir d'études quantitatives comparatives ou non comparatives, des études qualitatives ou des études mixtes. Pour la détermination du plan d'étude optimal, voir le tableau B-2.
- Les **risques de biais** incluant l'évaluation de la **qualité méthodologique des études**. Ce critère permet de juger de l'adéquation : 1) du processus adopté pour mener les études selon le plan envisagé et des mesures prises par éliminer les biais potentiels ; et 2) des méthodes de mesure des résultats d'intérêt. L'évaluation du risque de biais et de la qualité méthodologique se fera en fonction des outils proposés.
- La **précision** qui renvoie au niveau de certitude de l'estimation de l'effet d'une intervention par rapport à un résultat d'intérêt.

Tableau B-1 Formulaire d'appréciation de la qualité des données scientifiques

Critère d'appréciation	Échelles d'appréciation
<p>Qualité méthodologique des études</p> <ul style="list-style-type: none"> • La quantité d'études incluses dans la synthèse de données. • Le plan d'étude optimal pour répondre à la question d'évaluation. • Le risque de biais/respect des critères méthodologiques. • La précision (taille optimale de l'échantillon et puissance statistique) 	<p>Qualité très élevée</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais <p>Qualité élevée</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Une ou deux études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais ✓ Une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés pour la question d'évaluation ou clinique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais <p>Qualité modérée</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de moyenne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais ✓ Une ou deux études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais <p>Qualité faible</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais ✓ Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais
<p>Cohérence des études</p> <ul style="list-style-type: none"> • La cohérence dans l'effet de l'intervention, en considérant la comparabilité des populations, des méthodes et des outils de mesure. 	<p>Cohérence très élevée</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Toutes les études sont cohérentes <p>Cohérence élevée</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ La plupart des études sont cohérentes et l'incohérence peut être expliquée <p>Cohérence modérée</p>

Critère d'appréciation	Échelles d'appréciation
<ul style="list-style-type: none"> La complémentarité et la diversité des méthodes et des mesures 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ L'incohérence reflète une véritable incertitude relativement à la question clinique. <p>Cohérence faible</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Les études sont incohérentes <p>Sans objet (1 seule étude)</p>
<p>Impact clinique ou organisationnel</p> <ul style="list-style-type: none"> L'importance clinique/ organisationnelle/sociale de l'effet. L'atteinte des objectifs d'intervention. 	<p>Impact très élevé</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ L'impact clinique des résultats est très grand <p>Impact élevé</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ L'impact clinique des résultats est substantiel ou important. <p>Impact modéré</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ L'impact clinique des résultats est modéré. <p>Impact faible</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ L'impact clinique des études est limité ou insuffisant.
<p>La généralisabilité</p> <ul style="list-style-type: none"> La similarité entre les populations et les contextes à l'étude et ceux ciblés. La possibilité d'adaptation de l'intervention. 	<p>Généralisabilité/transférabilité très élevée</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude sont les mêmes que la population et le contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population et au contexte cibles. <p>Généralisabilité/transférabilité élevée</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude sont similaires à la population et au contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population et au contexte cibles avec quelques mises en garde. <p>Généralisabilité/transférabilité modérée</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude diffèrent de la population et du contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population et au contexte cibles, mais ils pourraient être appliqués de façon judicieuse à la population et au contexte ciblés. <p>Généralisabilité/transférabilité faible</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude diffèrent de la population et du contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population et au contexte cibles; il est difficile de juger s'il est judicieux de les appliquer à la population ciblée.

Tableau B-2 Détermination du type d'étude le plus optimal pour les dimensions d'évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de recommandations pour la pratique

Dimensions d'évaluation	Type d'étude optimal		
	Approprié	Suffisamment approprié	Peu approprié
Efficacité d'une intervention	Revue systématique d'essais cliniques à répartition aléatoire avec ou sans méta-analyse	Essai contrôlé à pseudo-répartition aléatoire	Étude comparative sans témoins concomitants : étude contrôle historique ; étude à deux bras ou plus ; série temporelle interrompue sans groupe parallèle
	Essai clinique à répartition aléatoire	Étude comparative avec des témoins concomitants : essai contrôlé expérimental sans répartition aléatoire; étude de cohortes; étude cas témoin; série temporelle interrompue avec un groupe témoin.	Série de cas avec des résultats soit post-test soit pré-test/post-test
Innocuité d'une intervention	Revue systématique des études de cohortes ou des essais contrôlés	Série de cas	Étude de cas

ANNEXE C

Sélection des publications

Figure C-1 Diagramme de flux

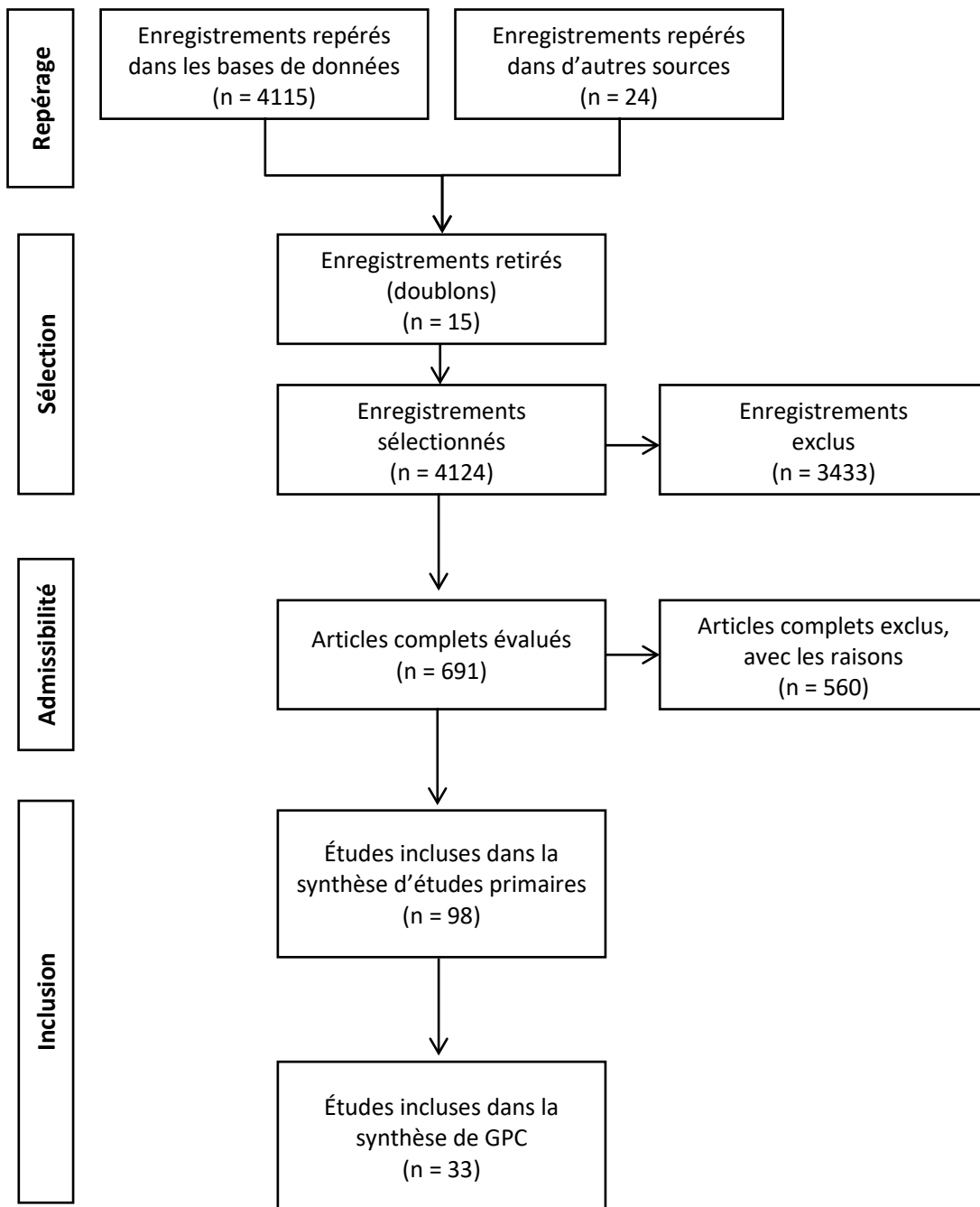


Tableau C-1 Liste des études primaires incluses pour chacune des indications à l'étude

Référence	Identification	Type d'étude
Allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques		
Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2008;(4):CD006501.	Raanani 2008	RS
Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: Systematic review and meta-analysis. <i>J Clin Oncol</i> 2009;27(5):770-81.	Raanani 2009 GCSH	RS et Méta-analyse
Sokos DR, Berger M, Lazarus HM. Intravenous immunoglobulin: Appropriate indications and uses in hematopoietic stem cell transplantation. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2002;8(3):117-30.	Sokos 2002	RS
Cordonnier C, Chevret S, Legrand M, Rafi H, Dhedin N, Lehmann B, et al. Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial. <i>Ann Intern Med</i> 2003;139(1):8-18.	Cordonnier 2003	ECRA
Winston DJ, Ho WG, Bartoni K, Champlin RE. Intravenous immunoglobulin and CMV-seronegative blood products for prevention of CMV infection and disease in bone marrow transplant recipients. <i>Bone Marrow Transplant</i> 1993;12(3):283-8.	Winston 1993	ECRA
Ichihara H, Nakamae H, Hirose A, Nakane T, Koh H, Hayashi Y, et al. Immunoglobulin prophylaxis against cytomegalovirus infection in patients at high risk of infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation. <i>Transplant Proc</i> 2011;43(10):3927-32.	Ichihara 2011	Essai clinique à répartition non aléatoire (comparé à une cohorte historique)
Klaesson S, Ringden O, Ljungman P, Aschan J, Hagglund H, Winiarski J. Does high-dose intravenous immune globulin treatment after bone marrow transplantation increase mortality in veno-occlusive disease of the liver? <i>Transplantation</i> 1995;60(11):1225-30.	Klaesson 1995	Essai clinique à répartition non aléatoire (comparé à une cohorte historique)
Schmidt-Hieber M, Schwarck S, Stroux A, Thiel E, Ganepola S, Uharek L, Blau IW. Prophylactic i.v. Igs in patients with a high risk for CMV after allo-SCT. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2009;44(3):185-92.	Schmidt-Hieber 2009	Essai clinique à répartition non aléatoire
Blombery P, Prince HM, Worth LJ, Main J, Yang M, Wood EM, Westernman DA. Prophylactic intravenous immunoglobulin during autologous haemopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma is not associated with reduced infectious complications. <i>Ann Hematol</i> 2011;90(10):1167-72.	Blombery 2011	Cohorte rétrospective
Sundin M, Nordin K, Jostemyr Y, Winiarski J. Subcutaneous IgG replacement after pediatric SCT. <i>Pediatr Transplant</i> 2012;16(8):866-71.	Sundin 2012	Cohorte rétrospective (IgSC)
Anémie aplasique		
Bian Z, Zhou N, Qiao X, Lu S, Song X, Zhou H. Evaluating the efficacy and anti-infective effect of high-dose intravenous immunoglobulin adjuvant therapy for acquired aplastic anemia children. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> 2019;41(2):129-32.	Bian 2019	Cohorte rétrospective
Anémie hémolytique auto-immune		
Fan J, He H, Zhao W, Wang Y, Lu J, Li J, et al. Clinical features and treatment outcomes of childhood autoimmune hemolytic anemia: A retrospective analysis of 68 cases. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> 2016;38(2):e50-5.	Fan 2016	Cohorte rétrospective

Maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus		
Zwiers C, Scheffer-Rath ME, Lopriore E, de Haas M, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2018;3:CD003313.	Zwiers 2018	RS
Alpay F, Sarici SU, Okutan V, Erdem G, Ozcan O, Gokcay E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. <i>Acta Paediatr</i> 1999;88(2):216-9.	Alpay 1999	ECRA
Dagoglu T, Ovali F, Samanci N, Bengisu E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease. <i>J Int Med Res</i> 1995;23(4):264-71.	Dagoglu 1995	ECRA
Elalfy MS, Elbarbary NS, Abaza HW. Early intravenous immunoglobulin (two-dose regimen) in the management of severe Rh hemolytic disease of newborn—A prospective randomized controlled trial. <i>Eur J Pediatr</i> 2011;170(4):461-7.	Elalfy 2011	ECRA
Miqdad AM, Abdelbasit OB, Shaheed MM, Seidahmed MZ, Abomelha AM, Arcala OP. Intravenous immunoglobulin G (IVIG) therapy for significant hyperbilirubinemia in ABO hemolytic disease of the newborn. <i>J Matern Fetal Neonatal Med</i> 2004;16(3):163-6.	Miqdad 2004	ECRA
Nasseri F, Mamouri GA, Babaei H. Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic diseases of newborn. <i>Saudi Med</i> 2006;27(12):1827-30.	Nasseri 2006	ECRA
Pishva N, Madani A, Homayoon K. Prophylactic intravenous immunoglobulin in neonatal immune hemolytic jaundice. <i>Irn J Med Sci</i> 2000;25(3-4):129-33.	Pishva 2000	ECRA
Rübo J, Albrecht K, Lasch P, Laufkötter E, Leititis J, Marsan D, et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. <i>J Pediatr</i> 1992;121(1):93-7.	Rübo 1992	ECRA
Santos MC, Sa C, Gomes SC Jr, Camacho LA, Moreira ME. The efficacy of the use of intravenous human immunoglobulin in Brazilian newborns with rhesus hemolytic disease: A randomized double-blind trial. <i>Transfusion</i> 2013;53(4):777-82.	Santos 2013	ECRA
Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Rath ME, Lindenburg IT, te Pas AB, Kramer CM, et al. Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: A randomized controlled trial. <i>Pediatrics</i> 2011;127(4):680-6.	Smits-Wintjens 2011	ECRA
Tanyer G, Siklar Z, Dallar Y, Yildirmak Y, Tiras U. Multiple dose IVIG treatment in neonatal immune hemolytic jaundice. <i>J Trop Pediatr</i> 2001;47(1):50-3.	Tanyer 2001	Étude prospective contrôlée quasi-randomisée
Van Klink JM, van Veen SJ, Smits-Wintjens VE, Lindenburg IT, Rijken M, Oepkes D, Lopriore E. Immunoglobulins in neonates with rhesus hemolytic disease of the fetus and newborn: Long-term outcome in a randomized trial. <i>Fetal Diagn Ther</i> 2016;39(3):209-13.	Van Klink 2016	ECRA
Voto LS, Sexer H, Ferreiro G, Tavosnanska J, Orti J, Mathet ER, Margulies M. Neonatal administration of high-dose intravenous immunoglobulin in rhesus hemolytic disease. <i>J Perinat Med</i> 1995;23(6):443-51.	Voto 1995	ECRA
Al-Alaiyan S, Ahmad HA, Al-Hazzani F, AlHasan M, Dawoud M, Khadawardi E, Al-Midani E. Effects of intravenous human immunoglobulin on late hyporegenerative anemia secondary to rhesus hemolytic disease of the newborn. <i>Int J Pediatr Adolesc Med</i> 2014;1(2):73-7.	Al-Alaiyan 2014	Cohorte rétrospective
Beken S, Hirfanoglu I, Turkyilmaz C, Altuntas N, Unal S, Turan O, et al. Intravenous immunoglobulin G treatment in ABO hemolytic disease of the newborn, is it myth or real? <i>Indian J Hematol Blood Transfus</i> 2014;30(1):12-5.	Beken 2014	Cohorte rétrospective

Corvaglia L, Legnani E, Galletti S, Arcuri S, Aceti A, Faldella G. Intravenous immunoglobulin to treat neonatal alloimmune haemolytic disease. <i>J Matern Fetal Neonatal Med</i> 2012;25(12):2782-5.	Corvaglia 2012	Cohorte rétrospective
Demirel G, Akar M, Celik IH, Erdeve O, Uras N, Oguz SS, Dilmen U. Single versus multiple dose intravenous immunoglobulin in combination with LED phototherapy in the treatment of ABO hemolytic disease in neonates. <i>Int J Hematol</i> 2011;93(6):700-3.	Demirel 2011	Cohorte rétrospective
Mukhopadhyay K, Murki S, Narang A, Dutta S. Intravenous immunoglobulins in rhesus hemolytic disease. <i>Indian J Pediatr</i> 2003;70(9):697-9.	Mukhopadhyay 2003	Cohorte rétrospective
Wong KS, Connan K, Rowlands S, Kornman LH, Savoia HF. Antenatal immunoglobulin for fetal red blood cell alloimmunization. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2013;(5):CD008267..	Wong 2013	RS
Dooren MC, van Kamp IL, Scherpenisse JW, Brand R, Ouwehand WH, Kanhai HH, et al. No beneficial effect of low-dose fetal intravenous gammaglobulin administration in combination with intravascular transfusions in severe Rh D haemolytic disease. <i>Vox Sang</i> 1994;66(4):253-7.	Dooren 1994	ECRA
Deka D, Sharma KA, Dadhwal V, Singh A, Kumar G, Vanamail P. Direct fetal intravenous immunoglobulin infusion as an adjunct to intrauterine fetal blood transfusion in rhesus-allomunized pregnancies: A pilot study. <i>Fetal Diagn Ther</i> 2013;34(3):146-51.	Deka 2013	ECRA
Ulm B, Kirchner L, Svolba G, Jilma B, Deutinger J, Bernaschek G, Panzer S. Immunoglobulin administration to fetuses with anemia due to alloimmunization to D. <i>Transfusion</i> 1999;39(11-12):1235-8.	Ulm 1999	Essai clinique à répartition non aléatoire (comparé à une cohorte historique)
Voto LS, Mathet ER, Zapaterio JL, Orti J, Lede RL, Margulies M. High-dose gammaglobulin (IVIG) followed by intrauterine transfusions (IUTs): A new alternative for the treatment of severe fetal hemolytic disease. <i>J Perinat Med</i> 1997;25(1):85-8.	Voto 1997	Cohorte rétrospective
Hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer		
Liu Z, Albon E, Hyde C. The effectiveness and cost effectiveness of immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency and chronic lymphocytic leukaemia: A systematic review and economic evaluation. Birmingham, Royaume-Uni : Department of Public Health and Epidemiology, University of Birmingham; 2006	Liu 2006	RS (LLC)
Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2008;(4):CD006501.	Raanani 2008	RS
Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis. <i>Leuk Lymphoma</i> 2009;50(5):764-72.	Raanani 2009 Cancer	RS et Méta-analyse (LLC et MM)
Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia (CGSICLL), Gale RP, Chapel HM, Bunch C, Rai KR, Foon K, et al. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. <i>N Engl J Med</i> 1988;319(14):902-7.	CGSICLL 1988	ECRA (LLC)
Chapel H, Griffiths H, Brennan V, Bunch C, Lea J, Lee M. Hypogammaglobulinaemia in low grade B cell tumours; significance and therapy. <i>Immunol Invest</i> 1991;20(2):187-91.	Chapel 1991	ECRA (LLC et LNH)
Boughton BJ, Jackson N, Lim S, Smith N. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. <i>Clin Lab Haematol</i> 1995;17(1):75-80	Boughton 1995	ECRA (LLC)

Musto P, Brugiattelli M, Carotenuto M. Prophylaxis against infections with intravenous immunoglobulins in multiple myeloma. Br J Haematol 1995;89(4):945-6.	Musto 1995	ECRA (MM)
Molica S, Musto P, Chiurazzi F, Specchia G, Brugiattelli M, Cicoira L, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. Haematologica 1996;81(2):121-6.	Molica 1996	ECRA (LLC)
Paxton L, Hawkins C, Crispin P. Selecting haematological malignancy patients for intravenous immunoglobulin. Intern Med 2016;46(10):1216-8.	Paxton 2016	Cohorte rétrospective
Windegger TM, Lambooy CA, Hollis L, Morwood K, Weston H, Fung YL. Subcutaneous immunoglobulin therapy for hypogammaglobulinemia secondary to malignancy or related drug therapy. Transfus Med Rev 2017;31(1):45-50.	Windegger 2017	RS (IgSC)
Compagno N, Cinetto F, Semenzato G, Agostini C. Subcutaneous immunoglobulin in lymphoproliferative disorders and rituximab-related secondary hypogammaglobulinemia: A single-center experience in 61 patients. Haematologica 2014;99(6):1101-6.	Compagno 2014	Cohorte rétrospective (IgSC)
Vacca A, Melaccio A, Sportelli A, Solimando AG, Dammacco F, Ria R. Subcutaneous immunoglobulins in patients with multiple myeloma and secondary hypogammaglobulinemia: A randomized trial. Clin Immunol 2018;191:110-5.	Vacca 2018	ECRA (IgSC)
Hémophilie		
Federici AB, Stabile F, Castaman G, Canciani MT, Mannucci PM. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in patients with monoclonal gammopathy of uncertain significance: Comparison of three different therapeutic approaches. Blood 1998;92(8):2707-11.	Federici 1998	Essai clinique croisé
Syndrome d'Evans		
Blouin P, Auvrignon A, Pagnier A, Thuret I, Antoni G, Bader-Meunier B, et al. Syndrome d'Evans : étude rétrospective de la Société d'hématologie et d'immunologie pédiatrique (36 cas). Arch Pediatr 2005;12(11):1600-7.	Blouin 2005	Cohorte rétrospective
Syndrome hémolytique et urémique (y compris purpura thrombotique thrombocytopénique)		
Dervenoulas J, Tsigiotis P, Bolas G, Koumariou AA, Pappa V, Mantzios G, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. A study of 44 cases. Acta Haematol 2001;105(4):204-8.	Dervenoulas 2001	Cohorte rétrospective
Robson WL, Fick GH, Jadavji T, Leung AK. The use of intravenous gammaglobulin in the treatment of typical hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 1991;5(3):289-92.	Robson 1991	Cohorte rétrospective
Syndrome hémophagocytaire		
Rajajee S, Ashok I, Manwani N, Rajkumar J, Gowrishankar K, Subbiah E. Profile of hemophagocytic lymphohistiocytosis; efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. Indian J Pediatr 2014;81(12):1337-41.	Rajajee 2014	Cohorte rétrospective
Thrombopénie induite par un virus (VIH ou VHC)		
Jahnke L, Applebaum S, Sherman LA, Greenberger PA, Green D. An evaluation of intravenous immunoglobulin in the treatment of human immunodeficiency virus-associated thrombocytopenia. Transfusion 1994;34(9):759-64.	Jahnke 1994	Cohorte rétrospective
Scaradavou A, Cunningham-Rundles S, Ho JL, Folman C, Doo H, Bussel JB. Superior effect of intravenous anti-D compared with IV gammaglobulin in the treatment of HIV-thrombocytopenia: Results of a small, randomized prospective comparison. Am J Hematol 2007;82(5):335-41.	Scaradavou 2007	Cohorte rétrospective

Thrombopénie immunitaire aiguë chez l'enfant		
Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, Macarthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Pediatr</i> 2005;147(4):521-7.	Beck 2005	RS avec méta-analyse
Chen S, Pi D, Ansari M, Puil L, Desjardins B, Banks R. Polyclonal intravenous immunoglobulin in patients with immune thrombocytopenic purpura: Clinical systematic review. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2008.	Chen 2008	RS
Lioger B, Maillot F, Ternant D, Passot C, Paintaud G, Bejan-Angoulvant T. Efficacy and safety of anti-D immunoglobulins versus intravenous immunoglobulins for immune thrombocytopenia in children: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Pediatr</i> 2019;204:225-33.e8.	Lioger 2019	RS avec méta-analyse
Albayrak D, Islek I, Kalayci AG, Gurses N. Acute immune thrombocytopenic purpura: A comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin. <i>J Pediatr</i> 1994;125(6 Pt 1):1004-7.	Albayrak 1994	ECRA
Alioglu B, Ercan S, Tapci AE, Zengin T, Yazarli E, Dallar Y. A comparison of intravenous immunoglobulin (2 g/kg totally) and single doses of anti-D immunoglobulin at 50 mug/kg, 75 mug/kg in newly diagnosed children with idiopathic thrombocytopenic purpura: Ankara hospital experience. <i>Blood Coagul Fibrinolysis</i> 2013;24(5):505-9.	Alioglu 2013	ECRA
Ancona KG, Parker RI, Atlas MP, Prakash D. Randomized trial of high-dose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for the treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura in children. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> 2002;24(7):540-4.	Ancona 2002	ECRA
Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, de Veber B, Gent M. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. <i>J Pediatr</i> 1993;123(6):989-95.	Blanchette 1993	ECRA
Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. <i>Lancet</i> 1994;344(8924):703-7.	Blanchette 1994	ECRA
Celik M, Bulbul A, Aydogan G, Tugcu D, Can E, Uslu S, Dursun M. Comparison of anti-D immunoglobulin, methylprednisolone, or intravenous immunoglobulin therapy in newly diagnosed pediatric immune thrombocytopenic purpura. <i>J Thromb Thrombolysis</i> 2013;35(2):228-33.	Celik 2013	ECRA
Duru F, Fisgin T, Yarali N, Kara A. Clinical course of children with immune thrombocytopenic purpura treated with intravenous immunoglobulin G or megadose methylprednisolone or observed without therapy. <i>Pediatr Hematol Oncol</i> 2002;19(4):219-25.	Duru 2002	ECRA
Elalfy M, Reda M, Elghamry I, Elalfy O, Meabed M, El-Ekiaby N, et al. A randomized multicenter study: Safety and efficacy of mini-pool intravenous immunoglobulin versus standard immunoglobulin in children aged 1-18 years with immune thrombocytopenia. <i>Transfusion</i> 2017;57(12):3019-25.	Elalfy 2017	ECRA
Erduran E, Aslan Y, Gedik Y, Orhan F. A randomized and comparative study of intravenous immunoglobulin and mega dose methylprednisolone treatments in children with acute idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Turk J Pediatr</i> 2003;45(4):295-300.	Erduran 2003	ECRA

Farahmandinia Z, Naderi A, Sabzevari F, Parvaresh S. Comparison of intravenous immunoglobulin (IVIg) and intravenous anti-D for treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Int J Hematol Oncol Stem Cell Res</i> 2010;4(4):10-3.	Farahmandinia 2010	ECRA
Fujisawa K, Iyori H, Ohkawa H, Konishi S, Bessho F, Shirahata A, et al. A prospective, randomized trial of conventional, dose-accelerated corticosteroids and intravenous immunoglobulin in children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Int J Hematol</i> 2000;72(3):376-83.	Fujisawa 2000	ECRA
Heitink-Polle KM, Uiterwaal CS, Porcelijn L, Tamminga RY, Smiers FJ, van Woerden NL, et al. Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: A randomized controlled trial. <i>Blood</i> 2018;132(9):883-91.	Heitink-Polle 2018	ECRA
Khalifa AS, Tolba KA, el-Alfy MS, Gadallah M, Ibrahim FH. Idiopathic thrombocytopenic purpura in Egyptian children. <i>Acta Haematol</i> 1993;90(3):125-9.	Khalifa 1993	ECRA
Koochakzadeh L, Fekri K, Pakzad R, Khabazkhoob M. Comparison of the therapeutic effect of anti-D IG and IVIg in children with acute immune thrombocytopenic purpura attending a children's medical center: A randomized, double-blind, controlled clinical trial. <i>J Compr Ped</i> 2018;9(1):e12334.	Koochakzadeh 2018	ECRA
Papagianni A, Economou M, Tragiannidis A, Karatza E, Tsatra I, Gombakis N, et al. Standard-dose intravenous anti-D immunoglobulin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of newly diagnosed childhood primary immune thrombocytopenia. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> 2011;33(4):265-9.	Papagianni 2011	ECRA
Rosthoj S, Nielsen S, Pedersen FK. Randomized trial comparing intravenous immunoglobulin with methylprednisolone pulse therapy in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Danish I.T.P. Study Group. Acta Paediatr</i> 1996;85(8):910-5.	Rhostoj 1996	ECRA
Shahgholi E, Vosough P, Sotoudeh K, Arjomandi K, Ansari S, Salehi S, et al. Intravenous immune globulin versus intravenous anti-D immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura. <i>Indian J Pediatr</i> 2008;75(12):1231-5.	Shahgholi 2008	ECRA
Son DW, Jeon IS, Yang SW, Cho SH. A single dose of anti-D immunoglobulin raises platelet count as efficiently as intravenous immunoglobulin in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in Korean children. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> 2008;30(8):598-601.	Son 2008	ECRA
Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, Kalinyak KA, Shafer FE, Kulkarni R, et al. Single dose of anti-D immune globulin at 75 microg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. <i>J Pediatr</i> 2006;148(4):489-94.	Tarantino 2006	ECRA
Akbayram S, Dogan M, Ustyoil L, Akgun C, Peker E, Bilici S, et al. The clinical outcome of 260 pediatric ITP patients in one center. <i>Clin Appl Thromb Hemost</i> 2011;17(6):E30-5.	Akbayram 2011	Cohorte rétrospective
Baronci C, Pansini V, Funaro D, Coletti V, Caruso R, De Rossi G. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in children. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2006;47(5 Suppl):665-7.	Baronci 2006	Cohorte rétrospective
Demircioglu F, Saygi M, Yilmaz S, Oren H, Irken G. Clinical features, treatment responses, and outcome of children with idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Pediatr Hematol Oncol</i> 2009;26(7):526-32.	Demircioglu 2009	Cohorte rétrospective
Gereige RS et Barrios NJ. Treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with high-dose methylprednisolone, intravenous immunoglobulin, or the combination of both. <i>P R Health Sci J</i> 2000;19(1):15-8.	Gereige 2000	Cohorte rétrospective

Hord JD et Grossman NJ. Intravenous corticosteroids versus intravenous gammaglobulin in the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura. <i>Pediatr Hematol Oncol</i> 1993;10(4):323-7.	Hord 1993	Cohorte rétrospective
Kane I, Ragucci D, Shatat IF, Bussel J, Kalpatthi R. Comparison of intravenous immune globulin and high dose anti-D immune globulin as initial therapy for childhood immune thrombocytopenic purpura. <i>Br J Haematol</i> 2010;149(1):79-83.	Kane 2010	Cohorte rétrospective
Kumar M, Vik TA, Johnson CS, Southwood ME, Croop JM. Treatment, outcome, and cost of care in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Am J Hematol</i> 2005;78(3):181-7.	Kumar 2005	Cohorte rétrospective
Tarantino MD, Madden RM, Fennewald DL, Patel CC, Bertolone SJ. Treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with anti-D immune globulin or pooled immune globulin. <i>J Pediatr</i> 1999;134(1):21-6.	Tarantino 1999	Cohorte rétrospective
Thrombopénie immune chronique chez l'enfant		
El Alfy MS, Mokhtar GM, El-Laboudy MA, Khalifa AS. Randomized trial of anti-D immunoglobulin versus low-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Acta Haematol</i> 2006;115(1-2):46-52.	El Alfy 2006	ECRA
Hedlund-Treutiger I, Henter JI, Elinder G. Randomized study of IVIg and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> 2003;25(2):139-44.	Hedlund-Treutiger 2003	ECRA
Thrombopénie immune aiguë chez l'adulte		
Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: A randomised, multicentre trial. <i>Lancet</i> 2002;359(9300):23-9.	Godeau 2002	ECRA
Jacobs P, Wood L, Novitzky N. Intravenous gammaglobulin has no advantages over oral corticosteroids as primary therapy for adults with immune thrombocytopenia: A prospective randomized clinical trial. <i>Am J Med</i> 1994;97(1):55-9.	Jacobs 1994	ECRA
Kim CH, Choi YS, Moon JY, Kim DY, Lee SY, Lee HJ, et al. Methylprednisolone versus intravenous immune globulin as an initial therapy in adult primary immune thrombocytopenia. <i>Korean J Intern Med</i> 2019;34(2):383-9.	Kim 2019	Cohorte rétrospective
Thrombopénie immune chronique chez l'adulte		
Ünsal C, Gurkan E, Guvenc B, Baslamisli F, Canataroglu A. Anti-D and intravenous immunoglobulin treatments in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Turk J Haematol</i> 2004;21(1):27-32.	Ünsal 2004	ECRA
Thrombopénie immune durant la grossesse		
Sun D, Shehata N, Ye XY, Gregorovich S, De France B, Arnold DM, et al. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. <i>Blood</i> 2016;128(10):1329-35.	Sun 2016	Cohorte rétrospective
Wang X, Xu Y, Luo W, Feng H, Luo Y, Wang Y, Liao H. Thrombocytopenia in pregnancy with different diagnoses: Differential clinical features, treatments, and outcomes. <i>Medicine (Baltimore)</i> 2017;96(29):e7561.	Wang 2017	Cohorte rétrospective
Thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale		
Baker JM, Shehata N, Bussel J, Murphy MF, Greinacher A, Bakchoul T, et al. Postnatal intervention for the treatment of FNAIT: A systematic review. <i>J Perinatol</i> 2019;39(100):1329-39.	Baker 2019	RS

Winkelhorst D, Murphy MF, Greinacher A, Shehata N, Bakchoul T, Massey E, et al. Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: A systematic review. <i>Blood</i> 2017;129(11):1538-47.	Winkelhorst 2017	RS
Bakchoul T, Bassler D, Heckmann M, Thiele T, Kiefel V, Gross I, et al. Management of infants born with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia: The role of platelet transfusions and intravenous immunoglobulin. <i>Transfusion</i> 2014;54(3):640-5.	Bakchoul 2014	Cohorte rétrospective
Kornfeld I, Wilson RD, Ballem P, Wittmann BK, Farquharson DF. Antenatal invasive and noninvasive management of alloimmune thrombocytopenia. <i>Fetal Diagn Ther</i> 1996;11(3):210-7.	Kornfeld 1996	Essai clinique à répartition non aléatoire (comparé à une cohorte historique)
Innocuité seulement		
Ammann EM, Jones MP, Link BK, Carnahan RM, Winiecki SK, Torner JC, et al. Intravenous immune globulin and thromboembolic adverse events in patients with hematologic malignancy. <i>Blood</i> 2016;127(2):200-7.	Ammann 2016	Cohorte rétrospective
Donga PZ, Bilir SP, Little G, Babinchak T, Munakata J. Comparative treatment-related adverse event cost burden in immune thrombocytopenic purpura. <i>J Med Econ</i> 2017;20(11):1200-6.	Donga 2017	Cohorte rétrospective
Sullivan KM, Kansu E, Storer B, Jocom J, Emerson G, Reagan T, et al. Intravenous immunoglobulin and the risk of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 1998;4(1):20-6.	Sullivan 1998	ECRA (analyse rétrospective)

Tableau C-2 Liste des guides de pratique clinique inclus pour chacune des indications à l'étude

Référence	Identification
Général	
Prairie Collaborative Immune Globulin Utilization Management Framework Project (Prairie Collaborative IG). Criteria for the clinical use of immune globulin. Edmonton, AB : Alberta Ministry of Health, Shared Health Manitoba, and Saskatchewan Ministry of Health; 2018.	Canada 2018
Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use: Second edition update. Londres, Angleterre : Department of Health; 2011.	RU 2011
National Blood Authority. Criteria for the clinical use of immunoglobulin in Australia (Version 3) [site Web]. Canberra, Australie : National Blood Authority; 2018.	Australie 2018
Allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques	
Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, Flowers ME, Gea-Banacloche JC, Halter JP, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21(7):1167-87.	Carpenter 2015
Dignan FL, Clark A, Aitken C, Gilleece M, Jayakar V, Krishnamurthy P, et al. BCSH/BSBMT/UK clinical virology network guideline: Diagnosis and management of common respiratory viral infections in patients undergoing treatment for haematological malignancies or stem cell transplantation. Br J Haematol 2016;173(3):380-93.	Dignan 2016
Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol 2013;162(1):25-39.	Emery 2013
Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C, Ljungman P. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. Haematologica 2016;101(7):803-11.	Styczynski 2016
Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Kruger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: Prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. Ann Hematol 2016;95(9):1435-55.	Ullmann 2016
Anémie hémolytique auto-immune	
Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol 2017;176(3):395-411.	Hill 2017 (primaire)
Ladogana S, Maruzzi M, Samperi P, Perrotta S, Del Vecchio GC, Notarangelo LD, et al. Diagnosis and management of newly diagnosed childhood autoimmune haemolytic anaemia. Recommendations from the Red Cell Study Group of the Paediatric Haemato-Oncology Italian Association. Blood Transfus 2017;15(3):259-67.	Ladogana 2017
Maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus	
Barrington KJ et Sankaran K. Position statement: Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (Posted: Jun 1 2007, Reaffirmed: Feb 28 2018) [site Web]. Ottawa, ON : Canadian Paediatric Society (CPS); 2018.	Barrington 2018
Centraal Begeleidingorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO). Blood Transfusion Guideline. Utrecht, Pays-Bas : National Users' Board Sanquin Blood Supply; 2011.	CBO 2011
National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Jaundice in newborn babies under 28 days. Clinical guideline [CG98]. Londres, Angleterre : NICE; 2016.	NICE 2016
Queensland Clinical Guidelines (QCG). Neonatal jaundice. Maternity and Neonatal Clinical Guideline. Brisbane, Australie : Queensland Health; 2019a.	QCG 2019a
Hypogammaglobulinémie associée à un cancer	
Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26(Suppl 5):v78-84.	Eichhorst 2015

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Multiple myeloma. Version 2.2019. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2018.	NCCN 2018
National Collaborating Centre for Cancer (NCCC). Myeloma: Diagnosis and management. NICE Guideline 35. Londres, Angleterre : NCCC; 2016.	NCCC 2016
Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2012;159(5):541-64.	Oscier 2012
Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N, Bloor A, Dearden CE, Fegan C, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol 2018;182(3):344-59.	Schuh 2018
Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. Haematologica 2015;100(10):1254-66.	Terpos 2015
Hémophilie	
Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. Haematologica 2009;94(4):566-75.	Huth-Kühne 2009
Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. Am J Hematol 2017;92(7):695-705.	Kruse-Jarres 2017
Purpura post-transfusionnel	
Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassey SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2017;176(3):365-94.	Estcourt 2017
Syndrome catastrophique des antiphospholipides	
Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman B, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: The SHARE initiative. Ann Rheum Dis 2017;76(10):1637-41.	Groot 2017
Legault K, Schunemann H, Hillis C, Yeung C, Akl EA, Carrier M, et al. McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost 2018;16(8):1656-64.	Legault 2018
Syndrome d'Evans	
Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. Br J Haematol 2017;177(2):208-20.	Hill 2017 (secondaire)
Thrombopénie induite par un virus (VIH, VHC)	
Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011;117(16):4190-207.	Neunert 2011
Thrombopénie immune	
Centraal Begeleidingorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO). Blood Transfusion Guideline. Utrecht, Pays-Bas : National Users' Board Sanquin Blood Supply; 2011.	CBO 2011
De Mattia D, Del Vecchio GC, Russo G, De Santis A, Ramenghi U, Notarangelo L, et al. Management of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines. Acta Haematol 2010;123(2):96-109.	De Mattia 2010
Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassey SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2017;176(3):365-94.	Estcourt 2017
Loggetto SR, Braga JA, Verissimo MP, Bernardo WM, Medeiros L, Hoepers AT. Guidelines on the treatment of primary immune thrombocytopenia in children and adolescents: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines Project: Associação Médica Brasileira – 2012. Rev Bras Hematol Hemoter 2013;35(6):417-27.	Logetto 2013
Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011;117(16):4190-207.	Neunert 2011

Ozelo MC, Colella MP, de Paula EV, do Nascimento ACKV, Villaça PR, Bernardo WM. Guideline on immune thrombocytopenia in adults: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2018. Hematol Transfus Cell Ther 2018;40(1):50-74.	Ozelo 2018
Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115(2):168-86.	Provan 2010
Thrombopénie allo-immune du nouveau-né	
Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF, Bussel J, Bakchoul T, Corke S, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: Recommendations for evidence-based practice, an international approach. Br J Haematol 2019;185(3):549-62.	Lieberman 2019
New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PH, Cantwell C, Chalmers EA, Davies T, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. Br J Haematol 2016;175(5):784-828.	New 2016

Tableau C-3 Liste des documents exclus avec les raisons d'exclusion

Indication	Référence	Raison d'exclusion
Général	BC Provincial Blood Coordinating Office (2018). Intravenous Immune Globulin (IVIg) Utilization Management Program Recommendations - version 4.3, Government of British Columbia: 2 p.	Qualité méthodologique non évaluable
Général	Ontario Regional Blood Coordinating Network (ORBCON) (2018). Ontario Immune Globulin (IG) Utilization Management Guidelines - Version 4.0, Government of Ontario: 11 p.	Qualité méthodologique non évaluable
Général	The Atlantic IVIG Utilization Working Group (2018). Atlantic Clinical Indications and Criteria for Intravenous and Subcutaneous Immunoglobulin (IVIg/SCIg) - Version 1.0. Halifax, NS: 24 p.	Qualité méthodologique non évaluable
Général	Kornor, H., K. T. Hammerstrom, et al. (2008). "Immunomodulatory Treatments with Intravenous Immunoglobulin [Internet]." Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH) NIPH Systematic Reviews: Executive Summaries.	Hors sujet
Général	Mobini, N., A. Sarela, et al. (1995). "Intravenous immunoglobulins in the therapy of autoimmune and systemic inflammatory disorders." Annals of Allergy, Asthma, & Immunology 74(2): 119-128; quiz 128-133.	Type de document inadéquat
Général	Ronda, N., V. Hurez, et al. (1993). "Intravenous immunoglobulin therapy of autoimmune and systemic inflammatory diseases." Vox Sanguinis 64(2): 65-72.	Type de document inadéquat
Général	Shah, S. R. (2008). "A newer immunoglobulin intravenous (IGIV) - Gammagard liquid 10%: evaluation of efficacy, safety, tolerability and impact on patient care." Expert Opinion on Biological Therapy 8(6): 799-804.	Type de document inadéquat
Général	Sherer, Y., Y. Levy, et al. (2000). "Treatment of hematologic disorders other than immune thrombocytopenic purpura with intravenous immunoglobulin (IVIg) - report of seven cases and review of the literature." European Journal of Internal Medicine 11(2): 85-88.	Devis d'étude inapproprié
Général	Tufan, F., S. Kamali, et al. (2007). "Safety of high-dose intravenous immunoglobulin in systemic autoimmune diseases." Clinical Rheumatology 26(11): 1913-1915.	Hors sujet
Général	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (2011). Management and patient safety of IVIG administration: a review of clinical practice guidelines. Ottawa, ON: 14 p.	Pas de recommandation sur les IgIV

Général	Delforge, M., C. M. Farber, et al. (2011). "Recommended indications for the administration of polyclonal immunoglobulin preparations." <i>Acta Clinica Belgica</i> 66(5): 346-360.	Pas de méthodologie
Général	Liumbruno, G. M., F. Bennardello, et al. (2009). "Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins." <i>Blood Transfusion</i> 7(3): 216-234.	Qualité méthodologique insuffisante
Général	Orange, J., B. Lennert, et al. (2015). "The Use of Interquartile Deviation in Establishing Delphi Panel Consensus: A Prioritization of Intravenous Immunoglobulin Utilization." <i>Value in Health</i> 18(7): A721.	Type de document inadéquat
Général	Sewell, W. A., J. Kerr, et al. (2014). "European consensus proposal for immunoglobulin therapies." <i>European Journal of Immunology</i> 44(8): 2207-2214.	Pas de méthodologie
Général	Yamaguchi, M. and R. Suzuki (2019). "JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: 7. Peripheral T-cell lymphoma (PTCL)." <i>International Journal of Hematology</i> 22: 22.	Type de document inadéquat
Innocuité	Anonymous (2000). "Careful use of intravenous immunoglobulin therapy minimises adverse reactions." <i>Drugs and Therapy Perspectives</i> 16(6): 9-12.	Type de document inadéquat
Innocuité	Ballou, M. (2002). "Intravenous immunoglobulins: clinical experience and viral safety." <i>Journal of the American Pharmaceutical Association</i> 42(3): 449-458; quiz 458-449.	Type de document inadéquat
Innocuité	Berg, R., A. Shebl, et al. (2015). "Hemolytic events associated with intravenous immune globulin therapy: a qualitative analysis of 263 cases reported to four manufacturers between 2003 and 2012." <i>Transfusion</i> 55 Suppl 2: S36-46.	Pas de comparateur
Innocuité	Bharath, V., K. Eckert, et al. (2015). "Incidence and natural history of intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis: a retrospective review at a single tertiary care center." <i>Transfusion</i> 55(11): 2597-2605.	Pas de comparateur
Innocuité	Brenner, B. (1996). "Clinical experience with Octagam, a solvent detergent (SD) virus inactivated intravenous gammaglobulin." <i>Clinical & Experimental Rheumatology</i> 14 Suppl 15: S115-119.	Pas de comparateur
Innocuité	Centers for Disease, C. and Prevention (1999). "Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy--United States, 1985-1998." <i>MMWR - Morbidity & Mortality Weekly Report</i> 48(24): 518-521.	Type de document inadéquat
Innocuité	Clark, S. L. and A. A. Rabinstein (2015). "Safety of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in critically ill patients." <i>Neurological Research</i> 37(7): 593-598.	Population inadéquate
Innocuité	Debes, A., M. Bauer, et al. (2007). "Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin Octagam: a 10-year prospective observational study." <i>Pharmacoepidemiology & Drug Safety</i> 16(9): 1038-1047.	Pas de comparateur
Innocuité	Frenzel, W., S. Wietek, et al. (2016). "Tolerability and safety of Octagam (IVIG): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials." <i>International Journal of Clinical Pharmacology & Therapeutics</i> 54(11): 847-855.	Pas de comparateur
Innocuité	Gelmont, D., R. G. Thomas, et al. (2015). "Safety of intravenous immunoglobulin 10% (KIOVIG) therapy in patients with autoimmune and Alzheimer's disease." <i>Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie Conference: Jahrestagung 2015 Schweizerische Neurologische Gesellschaft: Schweizerische Gesellschaft für</i>	Article complet introuvable

	Verhaltensneurologie Schweizerische Gesellschaft für Neurorehabilitation Schweizerische Kopfwehgesellschaft Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft. Switzerland. 2166 (Supplement 2017) (pp 2044).	
Innocuité	Kaba, S., G. Keskindemirci, et al. (2017). "Immediate adverse reactions to intravenous immunoglobulin in children: a single center experience." <i>European Annals of Allergy & Clinical Immunology</i> 49(1): 11-14.	Pas de comparateur
Innocuité	Lee, Y. C., D. G. Woodfield, et al. (1998). "Clinical usage of intravenous immunoglobulins in Auckland." <i>New Zealand Medical Journal</i> 111(1060): 48-50.	Pas de comparateur
Innocuité	Leong, H., J. Stachnik, et al. (2008). "Unlabeled uses of intravenous immune globulin." <i>American Journal of Health-System Pharmacy</i> 65(19): 1815-1824.	Type de document inadéquat
Innocuité	Levy, J. B. and C. D. Pusey (2000). "Nephrotoxicity of intravenous immunoglobulin." <i>Qjm</i> 93(11): 751-755.	Pas de comparateur
Innocuité	Matsumoto, S., N. Kobayashi, et al. (1981). "Clinical trials of sulfonated immunoglobulin preparation for intravenous administration. II. Adverse reactions." <i>European Journal of Pediatrics</i> 136(2): 167-171.	Hors sujet
Innocuité	Mounchili, A., S. Leduc, et al. (2014). "A summary of the Transfusion Transmitted Injuries Surveillance System: 2006 - 2012." <i>Canada Communicable Disease Report</i> 40(18): 379-384.	Pas de comparateur
Innocuité	Nydegger, U. E. and M. Sturzenegger (1999). "Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy." <i>Drug Safety</i> 21(3): 171-185.	Devis d'étude inapproprié
Innocuité	Piguet, D., C. Tosi, et al. (2008). "Redimune NF Liquid, a ready-to-use, high-concentration intravenous immunoglobulin therapy preparation, is safe and typically well tolerated in the routine clinical management of a broad range of conditions." <i>Clinical & Experimental Immunology</i> 152(1): 45-49.	Pas de comparateur
Innocuité	Roohi, A., A. Aghamohammadi, et al. (2001). "Association between Anti-IgA antibody and development of adverse reactions in immunodeficient patients under immunoglobulin therapy." <i>Iranian Journal of Medical Sciences</i> 26(3-4): 90-94.	Hors sujet
Innocuité	Rousell, R. H. (1988). "Clinical safety of intravenous immune globulin and freedom from transmission of viral disease." <i>Journal of Hospital Infection</i> 12 Suppl D: 17-27.	Type de document inadéquat
Innocuité	Sati, H. I., R. Ahya, et al. (2001). "Incidence and associations of acute renal failure complicating high-dose intravenous immunoglobulin therapy." <i>British Journal of Haematology</i> 113(2): 556-557.	Pas de comparateur
Innocuité	Schiavotto, C., M. Ruggeri, et al. (1993). "Adverse reactions after high-dose intravenous immunoglobulin: incidence in 83 patients treated for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and review of the literature." <i>Haematologica</i> 78(6 Suppl 2): 35-40.	Article complet introuvable
Innocuité	Singh-Grewal, D., A. Kemp, et al. (2006). "A prospective study of the immediate and delayed adverse events following intravenous immunoglobulin infusions." <i>Archives of Disease in Childhood</i> 91(8): 651-654.	Pas de comparateur
Innocuité	Williams, S. J. and S. Gupta (2017). "Anaphylaxis to IVIG." <i>Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis</i> 65(1): 11-19.	Pas de comparateur

Innocuité	Wilson, J. R., H. Bhoopalam, et al. (1997). "Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin." <i>Muscle & Nerve</i> 20(9): 1142-1145.	Pas de comparateur
Innocuité	Winiecki, S., B. Baer, et al. (2015). "Complementary use of passive surveillance and Mini-Sentinel to better characterize hemolysis after immune globulin." <i>Transfusion</i> 55 Suppl 2: S28-35.	Pas de comparateur
Anémie aplasique	Barone, A., A. Lucarelli, et al. (2015). "Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP)." <i>Blood Cells Molecules & Diseases</i> 55(1): 40-47.	Pas de recommandation sur les IgIV
Anémie aplasique	Killick, S. B., N. Bown, et al. (2016). "Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia.[Erratum appears in Br J Haematol. 2016 Nov;175(3):546; PMID: 27785811]." <i>British Journal of Haematology</i> 172(2): 187-207.	Pas de recommandation sur les IgIV
Anémie aplasique	Kojima, S., S. Nakao, et al. (2011). "The Third Consensus Conference on the treatment of aplastic anemia." <i>International Journal of Hematology</i> 93(6): 832-837.	Pas de recommandation sur les IgIV
Anémie aplasique	Kook, H., N. G. Chung, et al. (2016). "Acquired aplastic anemia in Korean children: treatment guidelines from the Bone Marrow Failure Committee of the Korean Society of Pediatric Hematology Oncology." <i>International Journal of Hematology</i> 103(4): 380-386.	Pas de recommandation sur les IgIV
Anémie aplasique	Marsh, J. C., S. E. Ball, et al. (2009). "Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia." <i>British Journal of Haematology</i> 147(1): 43-70.	Pas de recommandation sur les IgIV
Anémie aplasique	Samarasinghe, S., P. Veys, et al. (2018). "Paediatric amendment to adult BSH Guidelines for aplastic anaemia." <i>British Journal of Haematology</i> 180(2): 201-205.	Pas de recommandation sur les IgIV
Anémie aplasique	Yoshida, N. and S. Kojima (2018). "Updated Guidelines for the Treatment of Acquired Aplastic Anemia in Children." <i>Current Oncology Reports</i> 20(9): 67.	Pas de recommandation sur les IgIV
Anémie hémolytique auto-immune	Argiolu, F., G. Diana, et al. (1990). "High-dose intravenous immunoglobulin in the management of autoimmune hemolytic anemia complicating thalassemia major." <i>Acta Haematologica</i> 83(2): 65-68.	Hors sujet
Anémie hémolytique auto-immune	Barcellini, W., B. Fattizzo, et al. (2014). "Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients." <i>Blood</i> 124(19): 2930-2936.	Effet des IgIV confondus dans le traitement avec stéroïdes
Anémie hémolytique auto-immune	Flores, G., C. Cunningham-Rundles, et al. (1993). "Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients." <i>American Journal of Hematology</i> 44(4): 237-242.	Effet des IgIV confondus dans le traitement avec corticostéroïdes
Anémie hémolytique auto-immune	Mueller-Eckhardt, C., A. Salama, et al. (1985). "Lack of efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin in autoimmune haemolytic anaemia: a clue to its mechanism." <i>Scandinavian Journal of Haematology</i> 34(5): 394-400.	Pas de comparateur
Anémie hémolytique auto-immune	Sankaran, J., V. Rodriguez, et al. (2016). "Autoimmune Hemolytic Anemia in Children: Mayo Clinic Experience." <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 38(3): e120-124.	Devis d'étude inapproprié
Anémie hémolytique auto-immune	Ladogana, S., M. Maruzzi, et al. (2018). "Second-line therapy in paediatric warm autoimmune haemolytic anaemia. Guidelines from the Associazione Italiana Onco-Ematologia Pediatrica (AIEOP)." <i>Blood Transfusion</i> 16(4): 352-357.	Pas de recommandation sur les IgIV

Aplasia érythrocytaire	Balasubramanian, S. K., M. Sadaps, et al. (2018). "Rational management approach to pure red cell aplasia." <i>Haematologica</i> 103(2): 221-230.	Hors sujet (pas de résultats sur les IgIV)
Aplasia érythrocytaire	Bejaoui, M., Z. Fitouri, et al. (1993). "Failure of immunosuppressive therapy and high-dose intravenous immunoglobulins in four transfusion-dependent, steroid-unresponsive Blackfan-Diamond anemia patients." <i>Haematologica</i> 78(1): 38-39.	Pas de comparateur
Aplasia érythrocytaire	Crabol, Y., B. Terrier, et al. (2013). "Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus b19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature." <i>Clinical Infectious Diseases</i> 56(7): 968-977.	Pas de comparateur
Aplasia érythrocytaire	Koduri, P. R., R. Kumapley, et al. (1999). "Chronic pure red cell aplasia caused by parvovirus B19 in AIDS: use of intravenous immunoglobulin--a report of eight patients." <i>American Journal of Hematology</i> 61(1): 16-20.	Pas de comparateur
Cancer ou immunodéficience secondaire	Agarwal, R., K. Williams, et al. (2016). "Intravenous immunoglobulins in hypogammaglobulinemic transplant patients (Structured abstract)." <i>Health Technology Assessment Database</i> (4).	Document complet introuvable
Cancer ou immunodéficience secondaire	Benbrahim, O., J. F. Viillard, et al. (2019). "The use of octagam and gammanorm in immunodeficiency associated with hematological malignancies: a prospective study from 21 French hematology departments." <i>Hematology</i> 24(1): 173-182.	Pas de comparateur
Cancer ou immunodéficience secondaire	Chapel, H., M. Dicato, et al. (1994). "Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes." <i>British Journal of Haematology</i> 88(1): 209-212	Comparateur inadéquat
Cancer ou immunodéficience secondaire	Chapel, H. M., M. Lee, et al. (1994). "Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma." <i>Lancet</i> 343(8905): 1059-1063.	Population inadéquate (patient MM sans hypogammaglobulinémie)
Cancer ou immunodéficience secondaire	Chu, H. Y., J. Chin, et al. (2016). "Clinical outcomes in outpatient respiratory syncytial virus infection in immunocompromised children." <i>Influenza & Other Respiratory Viruses</i> 10(3): 205-210.	Hors sujet (caractéristique et traitement du virus respiratoire syncytial)
Cancer ou immunodéficience secondaire	Chu, H. Y., C. Renaud, et al. (2014). "Respiratory Tract Infections Due to Human Metapneumovirus in Immunocompromised Children." <i>Journal of the Pediatric Infectious Diseases Societ</i> 3(4): 286-293	Hors sujet (caractéristique et traitement du métapneumovirus humain)
Cancer ou immunodéficience secondaire	Dimou, M., T. Iliakis, et al. (2018). "Efficacy-safety of Facilitated Subcutaneous Immunoglobulin in Immunodeficiency Due to Hematological Malignancies. A Single-Center Retrospective Analysis." <i>Anticancer Research</i> 38(7): 4187-4191.	Pas de comparateur
Cancer ou immunodéficience secondaire	Feugier, P., C. Tomowiak, et al. (2007). "[Chronic lymphoid leukemia and intravenous immunoglobulins]." <i>Revue de Medecine Interne</i> 28 Spec No 2: 2-4.	Type de document inadéquat
Cancer ou immunodéficience secondaire	Foon, K. A., K. R. Rai, et al. (1990). "Chronic lymphocytic leukemia: new insights into biology and therapy." <i>Annals of Internal Medicine</i> 113(7): 525-539.	Type de document inadéquat
Cancer ou immunodéficience secondaire	Gamm, H., C. Huber, et al. (1994). "Intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukaemia." <i>Clinical & Experimental Immunology</i> 97 Suppl 1: 17-20.	Comparateur inadéquat

Cancer ou immunodéficience secondaire	Gimesi, A., M. Eibl, et al. (1992). "Immunoglobulin prophylaxis during intensive treatment of acute lymphoblastic leukemia in children." <i>Acta Paediatrica Hungarica</i> 32(2): 115-125.	Article inaccessible
Cancer ou immunodéficience secondaire	Gordon, D. S., E. B. Hearn, et al. (1984). "Phase I study of intravenous gamma globulin in multiple myeloma." <i>American Journal of Medicine</i> 76(3A): 111-116.	Comparateur et population inadéquats (patient MM sans hypogammaglobulinémie)
Cancer ou immunodéficience secondaire	Gunther, G. and B. Dreger (2013). "Post-marketing observational study on 5% intravenous immunoglobulin therapy in patients with secondary immunodeficiency and recurrent serious bacterial infections." <i>Microbiology & Immunology</i> 57(7): 527-535.	Comparateur inadéquat
Cancer ou immunodéficience secondaire	Hynicka, L. M. and C. R. Ensor (2012). "Prophylaxis and treatment of respiratory syncytial virus in adult immunocompromised patients." <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 46(4): 558-566.	Hors sujet (caractéristique et traitement du virus respiratoire syncytial)
Cancer ou immunodéficience secondaire	Jurlander, J., C. H. Geisler, et al. (1994). "Treatment of hypogammaglobulinaemia in chronic lymphocytic leukaemia by low-dose intravenous gammaglobulin." <i>European Journal of Haematology</i> 53(2): 114-118.	Comparateur inadéquat
Cancer ou immunodéficience secondaire	Katragadda, L., Z. Shahid, et al. (2013). "Preemptive intravenous immunoglobulin allows safe and timely administration of antineoplastic therapies in patients with multiple myeloma and parvovirus B19 disease." <i>Transplant Infectious Disease</i> 15(4): 354-360.	Cohorte rétrospective avec un comparateur inadéquat
Cancer ou immunodéficience secondaire	Khalafallah, A., M. Maiwald, et al. (2010). "Effect of immunoglobulin therapy on the rate of infections in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation or treated with immunomodulatory agents." <i>Mediterranean Journal of Hematology & Infectious Diseases</i> 2(1): e2010005.	Comparateur inadéquat
Cancer ou immunodéficience secondaire	Reiser, M., M. Borte, et al. (2017). "Management of patients with malignancies and secondary immunodeficiencies treated with immunoglobulins in clinical practice: Long-term data of the SIGNS study." <i>European Journal of Haematology</i> 99(2): 169-177.	Comparateur inadéquat
Cancer ou immunodéficience secondaire	Roifman, C. M. and E. W. Gelfand (1988). "Replacement therapy with high dose intravenous gamma-globulin improves chronic sinopulmonary disease in patients with hypogammaglobulinemia." <i>Pediatric Infectious Disease Journal</i> 7(5 Suppl): S92-96.	Hors sujet
Cancer ou immunodéficience secondaire	Roifman, C. M., H. M. Lederman, et al. (1985). "Benefit of intravenous IgG replacement in hypogammaglobulinemic patients with chronic sinopulmonary disease." <i>American Journal of Medicine</i> 79(2): 171-174.	Hors sujet
Cancer ou immunodéficience secondaire	Schiffer, C. A., D. E. Hogge, et al. (1984). "High-dose intravenous gammaglobulin in alloimmunized platelet transfusion recipients." <i>Blood</i> 64(4): 937-940.	Hors sujet
Cancer ou immunodéficience secondaire	Shadish, W. R., D. M. Rindskopf, et al. (2016). "Single-case experimental design yielded an effect estimate corresponding to a randomized controlled trial." <i>Journal of Clinical Epidemiology</i> 76: 82-88.	Comparateur inadéquat
Cancer ou immunodéficience secondaire	Sklenar, I., G. Schiffman, et al. (1993). "Effect of various doses of intravenous polyclonal IgG on in vivo levels of 12 pneumococcal antibodies in patients with chronic lymphocytic leukaemia and multiple myeloma." <i>Oncology</i> 50(6): 466-477.	Comparateur inadéquat

Cancer ou immunodéficience secondaire	Skull, S. and A. Kemp (1996). "Treatment of hypogammaglobulinaemia with intravenous immunoglobulin, 1973-93." Archives of Disease in Childhood 74(6): 527-530.	Hors sujet
Cancer ou immunodéficience secondaire	So, A., M. K. Brenner, et al. (1984). "Intravenous gammaglobulin treatment in patients with hypogammaglobulinaemia." British Medical Journal Clinical Research Ed. 289(6453): 1177-1178.	Hors sujet
Cancer ou immunodéficience secondaire	Streu, E. (2016). "Subcutaneous Immunoglobulin in Oncology Clinical Practice." Clinical Journal of Oncology Nursing 20(4): 437-439.	Type de document inadéquat
Cancer ou immunodéficience secondaire	Stump, S. E., A. J. Schepers, et al. (2017). "Comparison of Weight-Based Dosing Strategies for Intravenous Immunoglobulin in Patients with Hematologic Malignancies." Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy 37(12): 1530-1536.	Comparateur inadéquat
Cancer ou immunodéficience secondaire	Van Winkle, P., R. Burchette, et al. (2018). "Prevalence and Safety of Intravenous Immunoglobulin Administration During Maintenance Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission: A Health Maintenance Organization Perspective." Permanente Journal 22(04): 09.	Population inadéquate (patients sans hypogammaglobulinémie)
Cancer ou immunodéficience secondaire	Baden, L. R., W. Bensinger, et al. (2012). "Prevention and treatment of cancer-related infections." Journal of the National Comprehensive Cancer Network 10(11): 1412-1445.	Pas de méthodologie
Cancer ou immunodéficience secondaire	Castagnola, E., I. Caviglia, et al. (2011). "Guidelines for the management of bacterial and fungal infections during chemotherapy for pediatric acute leukemia or solid tumors: what is available in 2010?" Pediatric Reports 3(1): e7.	Type de document inadéquat
Cancer ou immunodéficience secondaire	Hutchings, M., M. Ladetto, et al. (2018). "ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: management of 'ultra-high-risk' patients." Annals of Oncology 29(8): 1687-1700.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Kiehl, M. G., G. Beutel, et al. (2018). "Consensus statement for cancer patients requiring intensive care support." Annals of Hematology 97(7): 1271-1282.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Kwong, Y. L., B. O. Anderson, et al. (2009). "Management of T-cell and natural-killer-cell neoplasms in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009." Lancet Oncology 10(11): 1093-1101.	Type de document inadéquat
Cancer ou immunodéficience secondaire	Lishner, M., I. Avivi, et al. (2016). "Hematologic Malignancies in Pregnancy: Management Guidelines From an International Consensus Meeting." Journal of Clinical Oncology 34(5): 501-508.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Maertens, J., S. Cesaro, et al. (2016). "ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients." Journal of Antimicrobial Chemotherapy 71(9): 2397-2404.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Mellinghoff, S. C., J. Panse, et al. (2018). "Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO)." Annals of Hematology 97(2): 197-207.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Neumann, S., S. W. Krause, et al. (2013). "Primary prophylaxis of bacterial infections and Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with hematological malignancies and	Pas de recommandation sur les IgIV

	solid tumors : guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)." Annals of Hematology 92(4): 433-442.	
Cancer ou immunodéficience secondaire	Aurrant, T., E. Callet-Bauchu, et al. (2013). "2012 SFH Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukemia (CLL)." Hematologie 19(SUPPL. 1): 4-9.	Pas de méthodologie
Cancer ou immunodéficience secondaire	Averbuch, D., C. Orasch, et al. (2013). "European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. [Erratum appears in Haematologica. 2014 Feb;99(2):400]." Haematologica 98(12): 1826-1835.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Buske, C., M. Hutchings, et al. (2018). "ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma." Annals of Oncology 29(3): 544-562.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Committee, E. G. (2017). "Appendix 4: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online 27 June 2017 (www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies)." Annals of Oncology 28(suppl_4): iv149-iv152.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Dutch/Belgium, H. C. L. L. w. g. (2016). "Dutch guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukaemia." Netherlands Journal of Medicine 74(2): 68-74.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Garcia-Marco, J. A., J. Delgado, et al. (2017). "Update of the Grupo Espanol de Leucemia Linfocitica Cronica clinical guidelines of the management of chronic lymphocytic leukemia." Medicina Clinica 148(8): 381.e381-381.e389.	Qualité méthodologique insuffisante
Cancer ou immunodéficience secondaire	Ghielmini, M., U. Vitolo, et al. (2013). "ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL)." Annals of Oncology 24(3): 561-576.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Groll, A. H., E. Castagnola, et al. (2014). "Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation." Lancet Oncology 15(8): e327-340.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Hallek, M., B. D. Cheson, et al. (2018). "iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL." Blood 131(25): 2745-2760.	Pas de méthodologie
Cancer ou immunodéficience secondaire	Horwitz, S. M., S. M. Ansell, et al. (2018). "NCCN Guidelines Insights: T-Cell Lymphomas, Version 2.2018." Journal of the National Comprehensive Cancer Network 16(2): 123-135.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Jaksic, B., V. Pejsa, et al. (2018). "Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. Krohem B-CII 2017." Acta Clinica Croatica 57(1): 190-215.	Pas de méthodologie
Cancer ou immunodéficience secondaire	Kater, A. P., S. Wittebol, et al. (2011). "Dutch guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukaemia 2011." Netherlands Journal of Medicine 69(10): 422-429.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Kersting, S., S. I. M. Neppelenbroek, et al. (2018). "Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in The Netherlands." Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 18(1): 52-57.	Pas de recommandation sur les IgIV

Cancer ou immunodéficience secondaire	Mauro, F. R., G. Bandini, et al. (2012). "SIE, SIES, GITMO updated clinical recommendations for the management of chronic lymphocytic leukemia." <i>Leukemia Research</i> 36(4): 459-466.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Owen, C., A. S. Gerrie, et al. (2018). "Canadian evidence-based guideline for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia." <i>Current Oncology</i> 25(5): e461-e474.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Stauder, R., B. Eichhorst, et al. (2017). "Management of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the elderly: a position paper from an international Society of Geriatric Oncology (SIOG) Task Force." <i>Annals of Oncology</i> 28(2): 218-227.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Wierda, W. G., J. C. Byrd, et al. (2019). "NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2019." <i>Journal of the National Comprehensive Cancer Network</i> 17(1): 12-20.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Zelenetz, A. D., L. I. Gordon, et al. (2015). "Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 1.2015." <i>Journal of the National Comprehensive Cancer Network</i> 13(3): 326-362.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Anderson, K. C., M. Alsina, et al. (2016). "NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2016." <i>Journal of the National Comprehensive Cancer Network</i> 14(4): 389-400.	Type de document inadéquat
Cancer ou immunodéficience secondaire	Bertolotti, P., A. Pierre, et al. (2017). "Evidence-Based Guidelines for Preventing and Managing Side Effects of Multiple Myeloma." <i>Seminars in Oncology Nursing</i> 33(3): 332-347.	Type de document inadéquat
Cancer ou immunodéficience secondaire	Bird, J. M., R. G. Owen, et al. (2011). "Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011." <i>British Journal of Haematology</i> 154(1): 32-75.	Type de document inadéquat
Cancer ou immunodéficience secondaire	de Mel, S., Y. Chen, et al. (2017). "The Singapore Myeloma Study Group Consensus Guidelines for the management of patients with multiple myeloma." <i>Singapore Medical Journal</i> 58(2): 55-71.	Qualité méthodologique insuffisante
Cancer ou immunodéficience secondaire	Engelhardt, M., E. Terpos, et al. (2014). "European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma." <i>Haematologica</i> 99(2): 232-242.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Gay, F., M. Engelhardt, et al. (2018). "From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives." <i>Haematologica</i> 103(2): 197-211.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Gunsilius, E. and J. Drach (2010). "Austrian consensus recommendations for the treatment of patients with multiple myeloma." <i>Memo Magazine of European Medical Oncology</i> 3(1): 7-10.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Hungria, V. T., E. Q. Crusoe, et al. (2013). "Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma treatment: Associacao Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular Project guidelines: Associacao Medica Brasileira - 2012." <i>Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia</i> 35(3): 201-217.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Kumar, S. K., N. S. Callander, et al. (2018). "NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018." <i>Journal of the National Comprehensive Cancer Network</i> 16(1): 11-20.	Pas de recommandation sur les IgIV

Cancer ou immunodéficience secondaire	Larocca, A., S. M. Dold, et al. (2018). "Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN)." <i>Leukemia</i> 32(8): 1697-1712.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Mikhael, J. R., D. Dingli, et al. (2013). "Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013.[Erratum appears in <i>Mayo Clin Proc.</i> 2013 Jul;88(7):777 Note: Stewart, Keith [corrected to Stewart, A Keith]]." <i>Mayo Clinic Proceedings</i> 88(4): 360-376.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Moreau, P., J. San Miguel, et al. (2017). "Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." <i>Annals of Oncology</i> 28(suppl_4): iv52-iv61.	Recommandation sur les IgIV tirée de Terpos 2015
Cancer ou immunodéficience secondaire	Palumbo, A., O. Sezer, et al. (2009). "International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation." <i>Leukemia</i> 23(10): 1716-1730.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Palumbo, A., S. V. Rajkumar, et al. (2014). "International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 32(6): 587-600.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Patriarca, F., M. T. Petrucci, et al. (2009). "Considerations in the treatment of multiple myeloma: a consensus statement from Italian experts." <i>European Journal of Haematology</i> 82(2): 93-105.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Quach, H., D. Joshua, et al. (2015). "Treatment of patients with multiple myeloma who are eligible for stem cell transplantation: position statement of the Myeloma Foundation of Australia Medical and Scientific Advisory Group." <i>Internal Medicine Journal</i> 45(1): 94-105.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Quach, H., D. Joshua, et al. (2015). "Treatment of patients with multiple myeloma who are not eligible for stem cell transplantation: position statement of the myeloma foundation of Australia Medical and Scientific Advisory Group." <i>Internal Medicine Journal</i> 45(3): 335-343.	Pas de méthodologie
Cancer ou immunodéficience secondaire	Rabin, N., M. Lai, et al. (2014). "United Kingdom Myeloma Forum position statement on the use of consolidation and maintenance treatment in myeloma." <i>International Journal of Laboratory Hematology</i> 36(6): 665-675.	Type de document inadéquat
Cancer ou immunodéficience secondaire	Schots, R., M. Delforge, et al. (2010). "The Belgian 2010 consensus recommendations for the treatment of multiple myeloma." <i>Acta Clinica Belgica</i> 65(4): 252-264.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Sonneveld, P., H. Avet-Loiseau, et al. (2016). "Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group." <i>Blood</i> 127(24): 2955-2962.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Anonymous (2014). "Guideline updates for non-Hodgkin lymphomas." <i>Journal of Community and Supportive Oncology</i> 12(5): 193-194.	Type de document inadéquat
Cancer ou immunodéficience secondaire	Cornet, E., A. Delmer, et al. (2014). "Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia." <i>Annals of Hematology</i> 93(12): 1977-1983.	Pas de recommandation sur les IgIV

Cancer ou immunodéficience secondaire	Doval, D. C., D. Bhurani, et al. (2017). "Indian Council of Medical Research Consensus Document for the Management of Non-Hodgkin's Lymphoma (High Grade)." Indian journal of medical and paediatric oncology : official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology 38(1): 51-58.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Gilson, D., S. J. Whittaker, et al. (2018). "British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018." British Journal of Dermatology 17: 17.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Gomez Codina, J., P. Sabin Dominguez, et al. (2010). "SEOM clinical guidelines for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma." Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies & of the National Cancer Institute of Mexico 12(11): 765-769.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Gonzalez-Barca, E., M. Coronado, et al. (2018). "Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) guidelines for the diagnosis, staging, treatment, and follow-up of diffuse large B-cell lymphoma." Oncotarget 9(64): 32383-32399.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Grange, F., M. D'Incan, et al. (2010). "[Management of cutaneous B-cell lymphoma: recommendations of the French cutaneous lymphoma study group]." Annales de Dermatologie et de Venereologie 137(8-9): 523-531.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Herst, J., M. Crump, et al. (2017). "Management of Early-stage Hodgkin Lymphoma: A Practice Guideline." Clinical Oncology (Royal College of Radiologists) 29(1): e5-e12.	Hors sujet
Cancer ou immunodéficience secondaire	Horwitz, S. M., A. D. Zelenetz, et al. (2016). "NCCN Guidelines Insights: Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 3.2016." Journal of the National Comprehensive Cancer Network 14(9): 1067-1079.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Huang, H. Q. (2013). "Guidelines for the diagnosis and treatment of follicular lymphoma in China." Cancer Biology and Medicine 10(1): 36-42.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Iwatsuki, K., T. Hamada, et al. (2014). "Current therapy of choice for cutaneous lymphomas: Complementary to the Japanese Dermatological Association/Japanese Skin Cancer Society guidelines." Journal of Dermatology 41(1): 43-49.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Junker, A. (2015). "Chronic lymphocytic leukemia and follicular lymphoma: Updated guidelines and new studies." Arzneimitteltherapie 33(11): 396-399.	Document complet introuvable
Cancer ou immunodéficience secondaire	Kapoor, P., S. M. Ansell, et al. (2017). "Diagnosis and Management of Waldenstrom Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines 2016." JAMA Oncology 3(9): 1257-1265.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Kempf, W., K. Pfaltz, et al. (2011). "EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma." Blood 118(15): 4024-4035.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Kuruville, J., S. Assouline, et al. (2015). "A Canadian evidence-based guideline for the first-line treatment of follicular lymphoma: joint consensus of the Lymphoma Canada Scientific Advisory Board." Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 15(2): 59-74.	Pas de recommandation sur les IgIV

Cancer ou immunodéficience secondaire	Lopez-Guillermo, A., D. Caballero, et al. (2011). "Clinical practice guidelines for first-line/after-relapse treatment of patients with follicular lymphoma." <i>Leukemia & Lymphoma</i> 52 Suppl 3: 1-14.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Matysiak-Budnik, T., B. Fabiani, et al. (2018). "Gastrointestinal lymphomas: French Intergroup clinical practice recommendations for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFH)." <i>Digestive & Liver Disease</i> 50(2): 124-131.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	McNamara, C., J. Davies, et al. (2012). "Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma." <i>British Journal of Haematology</i> 156(4): 446-467.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Morrison, V. A., P. Hamlin, et al. (2015). "Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: impact of prognosis, comorbidities, geriatric assessment, and supportive care on clinical practice. An International Society of Geriatric Oncology (SIOG) expert position paper." <i>Journal of Geriatric Oncology</i> 6(2): 141-152.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Nair, R., A. Kakroo, et al. (2018). "Management of Lymphomas: Consensus Document 2018 by an Indian Expert Group." <i>Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion</i> 34(3): 398-421.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	National Guideline, A. (2016). "Non-Hodgkin's Lymphoma: Diagnosis and Management." <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> 07: 07.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Provencio Pulla, M., J. Alfaro Lizaso, et al. (2015). "SEOM clinical guidelines for the treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma." <i>Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies & of the National Cancer Institute of Mexico</i> 17(12): 1014-1019.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Ruskone-Fourmesttraux, A., W. Fischbach, et al. (2011). "EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT." <i>Gut</i> 60(6): 747-758.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Thacker, N., S. Bakhshi, et al. (2017). "Management of Non-Hodgkin Lymphoma: ICMR Consensus Document." <i>Indian Journal of Pediatrics</i> 84(5): 382-392.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Tilly, H., M. Gomes da Silva, et al. (2015). "Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." <i>Annals of Oncology</i> 26 Suppl 5: v116-125.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Vitolo, U., J. F. Seymour, et al. (2016). "Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." <i>Annals of Oncology</i> 27(suppl 5): v91-v102.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Zelenetz, A. D., L. I. Gordon, et al. (2014). "Non-Hodgkin's lymphomas, version 2.2014." <i>Journal of the National Comprehensive Cancer Network</i> 12(6): 916-946.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Zinzani, P. L., M. Marchetti, et al. (2013). "SIE, SIES, GITMO revised guidelines for the management of follicular lymphoma." <i>American Journal of Hematology</i> 88(3): 185-192.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Zucca, E., C. Copie-Bergman, et al. (2013). "Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." <i>Annals of Oncology</i> 24 Suppl 6: vi144-148.	Pas de recommandation sur les IgIV

Cancer ou immunodéficience secondaire	Blyth, C. C., N. M. Gilroy, et al. (2014). "Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014." <i>Internal Medicine Journal</i> 44(12b): 1333-1349.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Diorio, C., P. D. Robinson, et al. (2018). "Guideline for the Management of Clostridium Difficile Infection in Children and Adolescents With Cancer and Pediatric Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients." <i>Journal of Clinical Oncology</i> : JCO1800407.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Elad, S., J. E. Raber-Durlacher, et al. (2015). "Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)." <i>Supportive Care in Cancer</i> 23(1): 223-236.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Fernandez-Ruiz, M., Y. Meije, et al. (2018). "ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Introduction)." <i>Clinical Microbiology & Infection</i> 24 Suppl 2: S2-S9.	Type de document inapproprié
Cancer ou immunodéficience secondaire	Fleming, S., C. K. Yannakou, et al. (2014). "Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014." <i>Internal Medicine Journal</i> 44(12b): 1283-1297.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Giralt, S., L. Garderet, et al. (2015). "American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma." <i>Biology of Blood & Marrow Transplantation</i> 21(12): 2039-2051.	Type de document inadéquat
Cancer ou immunodéficience secondaire	Ko, B. S., W. T. Chen, et al. (2018). "2016 guideline strategies for the use of antifungal agents in patients with hematological malignancies or hematopoietic stem cell transplantation recipients in Taiwan." <i>Journal of Microbiology, Immunology & Infection</i> 51(3): 287-301.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Lehrnbecher, T., P. Robinson, et al. (2017). "Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 35(18): 2082-2094.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Mallet, V., F. van Bommel, et al. (2016). "Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5)." <i>The Lancet Infectious Diseases</i> 16(5): 606-617.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Science, M., P. D. Robinson, et al. (2014). "Guideline for primary antifungal prophylaxis for pediatric patients with cancer or hematopoietic stem cell transplant recipients." <i>Pediatric Blood & Cancer</i> 61(3): 393-400.	Pas de recommandation sur les IgIV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Snowden, J. A., S. H. Ahmedzai, et al. (2011). "Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011." <i>British Journal of Haematology</i> 154(1): 76-103.	Recommandations non basées sur une revue systématique

Cancer ou immunodéficience secondaire	Snowden, J. A., S. O'Connell, et al. (2017). "Haematological cancers: improving outcomes. A summary of updated NICE service guidance in relation to Specialist Integrated Haematological Malignancy Diagnostic Services (SIHMDS)." <i>Journal of Clinical Pathology</i> 70(6): 461-468.	Type de document inadéquat
Cancer ou immunodéficience secondaire	Tarella, C., L. Arcaini, et al. (2015). "Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, and Italian Group for Bone Marrow Transplantation guidelines for the management of indolent, nonfollicular B-cell lymphoma (marginal zone, lymphoplasmacytic, and small lymphocytic lymphoma)." <i>Clinical lymphoma, myeloma & leukemia</i> 15(2): 75-85.	Pas de recommandation sur les IgV
Cancer ou immunodéficience secondaire	Ullmann, A. J., M. Akova, et al. (2012). "ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT)." <i>Clinical Microbiology & Infection</i> 18 Suppl 7: 53-67.	Pas de recommandation sur les IgV
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Choe, H., U. Gergis, et al. (2019). "Bortezomib and Immune Globulin Have Limited Effects on Donor-Specific HLA Antibodies in Haploidentical Cord Blood Stem Cell Transplantation: Detrimental Effect of Persistent Haploidentical Donor-Specific HLA Antibodies." <i>Biology of Blood & Marrow Transplantation</i> 25(2): e60-e64.	Comparateur inadéquat
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Cowan, J., D. W. Cameron, et al. (2015). "Protocol for updating a systematic review of randomised controlled trials on the prophylactic use of intravenous immunoglobulin for patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation." <i>BMJ Open</i> 5(8): e008316.	Hors sujet
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Emanuel, D., I. Cunningham, et al. (1988). "Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin." <i>Annals of Internal Medicine</i> 109(10): 777-782.	Hors-sujet
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Nichols, W. G., L. Corey, et al. (2001). "Parainfluenza virus infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, response to antiviral therapy, and effect on transplant outcome." <i>Blood</i> 98(3): 573-578.	Hors sujet
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Nordlander, A., M. Uhlin, et al. (2011). "Immune modulation to prevent antibody-mediated rejection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation." <i>Transplant Immunology</i> 25(2-3): 153-158.	Pas de comparateur
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Puig, N., J. de la Rubia, et al. (2007). "A study of incidence and characteristics of infections in 476 patients from a single center undergoing autologous blood stem cell transplantation." <i>International Journal of Hematology</i> 86(2): 186-192.	Comparateur inadéquat
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Winston, D. J., J. H. Antin, et al. (2001). "A multicenter, randomized, double-blind comparison of different doses of intravenous immunoglobulin for prevention of graft-versus-host disease and infection after allogeneic bone marrow transplantation." <i>Bone Marrow Transplantation</i> 28(2): 187-196.	Comparateur inadéquat
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Winston, D. J., W. G. Ho, et al. (1982). "Use of intravenous immune globulin in patients receiving bone marrow transplants." <i>Journal of Clinical Immunology</i> 2(2 Suppl): 42S-47S.	Comparateur inadéquat

Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Bay, J. O., R. Peffault de Latour, et al. (2013). "[Diagnosis and treatment of CMV and EBV Reactivation as well as Post-transplant Lymphoproliferative Disorders following Allogeneic Stem Cell Transplantation: An SFGM-TC report]." <i>Pathologie Biologie</i> 61(4): 152-154.	Pas de recommandation sur les IgIV
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Brissot, E., T. Alsuliman, et al. (2017). "[How to manage EBV reactivation and EBV-PTLD, CMV and human herpesvirus 6 reactivation and infection after allogeneic stem cell transplantation: A report of the SFGM-TC (update)]." <i>Bulletin du Cancer</i> 104(12S): S181-S187.	Pas de recommandation sur les IgIV
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Deconinck, E., J. H. Dalle, et al. (2013). "[How I manage respiratory syncytial virus, human herpesvirus 6 and adenovirus reactivation or infection after allogeneic stem cell transplantation: a report of the SFGM-TC]." <i>Pathologie Biologie</i> 61(4): 149-151.	Type de document inadéquat
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Dietz, A. C., P. A. Mehta, et al. (2017). "Current Knowledge and Priorities for Future Research in Late Effects after Hematopoietic Cell Transplantation for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes: Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation." <i>Biology of Blood & Marrow Transplantation</i> 23(5): 726-735.	Type de document inadéquat
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Engelhard, D., M. Akova, et al. (2009). "Bacterial infection prevention after hematopoietic cell transplantation." <i>Bone Marrow Transplantation</i> 44(8): 467-470.	Pas de recommandation sur les IgIV
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Engelhard, D., B. Mohty, et al. (2013). "European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN." <i>Transplant Infectious Disease</i> 15(3): 219-232.	Pas de recommandation sur les IgIV
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Farge, D., L. Terriou, et al. (2014). "[Autologous stem cell transplantation for autoimmune diseases: recommendations from the SFGM-TC]." <i>Pathologie Biologie</i> 62(4): 204-208.	Pas de recommandation sur les IgIV
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Gea-Banacloche, J., H. Masur, et al. (2009). "Regionally limited or rare infections: prevention after hematopoietic cell transplantation.[Erratum appears in <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2010 Apr;45(4):806 Note: Kirchoff, L [corrected to Kirchhoff, L V]; Arns da Cunha, C [corrected to Arns da Cunha, C]]." <i>Bone Marrow Transplantation</i> 44(8): 489-494.	Pas de recommandation sur les IgIV
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Giraud, C., J. B. Thibert, et al. (2019). "[Transfusion in autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplant: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]." <i>Bulletin du Cancer</i> 18: 18.	Pas de recommandation sur les IgIV
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Girmenia, C., G. Barosi, et al. (2014). "Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: revised recommendations from a consensus process by Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO)." <i>Biology of Blood & Marrow Transplantation</i> 20(8): 1080-1088.	Pas de recommandation sur les IgIV
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Hiwarkar, P., K. Kosulin, et al. (2018). "Management of adenovirus infection in patients after haematopoietic stem cell transplantation: State-of-the-art and real-life current approach: A position statement on behalf of the Infectious Diseases Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation." <i>Reviews in Medical Virology</i> 28(3): e1980.	Pas de recommandation sur les IgIV

Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Kroger, N. M., J. H. Deeg, et al. (2015). "Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group." <i>Leukemia</i> 29(11): 2126-2133.	Pas de recommandation sur les IgIV
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Lewalle, P., C. Pochon, et al. (2019). "[Prophylaxis of infections post-allogeneic transplantation: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]." <i>Bulletin du Cancer</i> 04: 04.	Pas de recommandation sur les IgIV
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Maertens, J., S. Cesaro, et al. (2016). "ECIL guidelines for preventing <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients." <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> 71(9): 2397-2404.	Pas de recommandation sur les IgIV
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Majhail, N. S., J. D. Rizzo, et al. (2012). "Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation." <i>Hematology/oncology & stem cell therapy</i> 5(1): 1-30.	Pas de recommandation sur les IgIV
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Marr, K. A., E. Bow, et al. (2009). "Fungal infection prevention after hematopoietic cell transplantation." <i>Bone Marrow Transplantation</i> 44(8): 483-487.	Pas de recommandation sur les IgIV
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Silla, L., F. Dulley, et al. (2017). "Brazilian guidelines on hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia." <i>European Journal of Haematology</i> 98(2): 177-183.	Pas de recommandation sur les IgIV
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Tomblyn, M., T. Chiller, et al. (2009). "Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface." <i>Bone Marrow Transplantation</i> 44(8): 453-455.	Pas de recommandation sur les IgIV
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Weissinger, F., H. W. Auner, et al. (2012). "Antimicrobial therapy of febrile complications after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)." <i>Annals of Hematology</i> 91(8): 1161-1174.	Qualité méthodologique insuffisante
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Yokoe, D., C. Casper, et al. (2009). "Infection prevention and control in health-care facilities in which hematopoietic cell transplant recipients are treated." <i>Bone Marrow Transplantation</i> 44(8): 495-507.	Pas de recommandation sur les IgIV
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Zaia, J., L. Baden, et al. (2009). "Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation." <i>Bone Marrow Transplantation</i> 44(8): 471-482.	Pas de recommandation sur les IgIV
Hémophilie	Bossi, P., J. Cabane, et al. (1998). "Acquired hemophilia due to factor VIII inhibitors in 34 patients." <i>American Journal of Medicine</i> 105(5): 400-408.	Devis d'étude inapproprié
Hémophilie	Crenier, L., J. Ducobu, et al. (1996). "Low response to high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of acquired factor VIII inhibitor." <i>British Journal of Haematology</i> 95(4): 750-753.	Pas de comparateur
Hémophilie	Kubisz, P., P. Holly, et al. (2015). "The use of intravenous immunoglobulin in immune tolerance induction in inherited haemophilia A: a single-centre experience and a review of literature." <i>Blood Coagulation & Fibrinolysis</i> 26(6): 604-612.	Devis d'étude inapproprié (RS de rapport/séries de cas)

Hémophilie	Lamboley, V., L. Zabraniecki, et al. (2002). "Myeloma and monoclonal gammopathy of uncertain significance associated with acquired von Willebrand's syndrome. Seven new cases with a literature review." <i>Joint, Bone, Spine: Revue du Rhumatisme</i> 69(1): 62-67.	Pas de comparateur
Hémophilie	Mizoguchi, Y., A. Furue, et al. (2016). "Early eradication of factor VIII inhibitor in patients with congenital hemophilia A by immune tolerance induction with a high dose of immunoglobulin." <i>International Journal of Hematology</i> 103(4): 473-477.	Pas de comparateur
Hémophilie	Mohri, H., S. Motomura, et al. (1998). "Clinical significance of inhibitors in acquired von Willebrand syndrome.[Erratum appears in <i>Blood</i> 1999 Jan 1;93(1):413]." <i>Blood</i> 91(10): 3623-3629.	Devis d'étude inapproprié
Hémophilie	Ng, H. J., D. C. Tan, et al. (2006). "Treatment and outcome of acquired haemophilia A with a standard conventional regimen in a cohort without associated conditions." <i>Haemophilia</i> 12(4): 423-428.	Devis d'étude inapproprié
Hémophilie	Nilsson, I. M., E. Berntorp, et al. (1988). "Induction of immune tolerance in patients with hemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide, and factor VIII." <i>New England Journal of Medicine</i> 318(15): 947-950.	Pas de comparateur
Hémophilie	Nilsson, I. M., E. Berntorp, et al. (1995). "Results in three Australian haemophilia B patients with high-responding inhibitors treated with the Malmo model." <i>Haemophilia</i> 1(1): 59-66.	Pas de comparateur
Hémophilie	Schwartz, R. S., D. A. Gabriel, et al. (1995). "A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin." <i>Blood</i> 86(2): 797-804.	Pas de comparateur
Hémophilie	Sultan, Y., M. D. Kazatchkine, et al. (1984). "Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (antihaemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin." <i>Lancet</i> 2(8406): 765-768.	Pas de comparateur
Hémophilie	Voisin, S., M. Hamidou, et al. (2011). "Acquired von Willebrand syndrome associated with monoclonal gammopathy: a single-center study of 36 patients." <i>Medicine</i> 90(6): 404-411.	Comparateur inadéquat
Hémophilie	Yamamoto, K., J. Takamatsu, et al. (2007). "Intravenous immunoglobulin therapy for acquired coagulation inhibitors: a critical review." <i>International Journal of Hematology</i> 85(4): 287-293.	Devis d'étude inapproprié (RS de rapport/séries de cas)
Hémophilie	Zeitler, H., G. Ulrich-Merzenich, et al. (2005). "Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmo Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept." <i>Blood</i> 105(6): 2287-2293.	Comparateur inadéquat
Hémophilie	Zeitler, H., G. Ulrich-Merzenich, et al. (2010). "The relevance of the bleeding severity in the treatment of acquired haemophilia - an update of a single-centre experience with 67 patients." <i>Haemophilia</i> 16(102): 95-101.	Pas de comparateur
Hémophilie	Anderson, J. A., A. Brewer, et al. (2013). "Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders." <i>British Dental Journal</i> 215(10): 497-504.	Pas de recommandation sur les IgIV
Hémophilie	Chalmers, E., M. Williams, et al. (2011). "Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate." <i>British Journal of Haematology</i> 154(2): 208-215.	Pas de recommandation sur les IgIV

Hémophilie	Collins, P., F. Baudo, et al. (2010). "Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A." <i>BMC Research Notes</i> 3: 161.	Pas de recommandation sur les IgIV
Hémophilie	Collins, P. W., E. Chalmers, et al. (2013). "Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization." <i>British Journal of Haematology</i> 160(2): 153-170.	Pas de recommandation sur les IgIV
Hémophilie	de Moerloose, P., K. Fischer, et al. (2012). "Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia." <i>Haemophilia</i> 18(3): 319-325.	Pas de recommandation sur les IgIV
Hémophilie	Dunkley, S. M., S. J. Russell, et al. (2009). "A consensus statement on the management of pregnancy and delivery in women who are carriers of or have bleeding disorders." <i>Medical Journal of Australia</i> 191(8): 460-463.	Pas de recommandation sur les IgIV
Hémophilie	Franchini, M., G. Castaman, et al. (2015). "Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management." <i>Blood Transfusion</i> 13(3): 498-513.	Qualité méthodologique insuffisante
Hémophilie	Hanley, J., A. McKernan, et al. (2017). "Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline." <i>Haemophilia</i> 23(4): 511-520.	Pas de recommandation sur les IgIV
Hémophilie	James, A. H., M. J. Manco-Johnson, et al. (2009). "Von Willebrand disease: key points from the 2008 National Heart, Lung, and Blood Institute guidelines." <i>Obstetrics & Gynecology</i> 114(3): 674-678.	Pas de recommandation sur les IgIV
Hémophilie	James, A. H., P. A. Kouides, et al. (2009). "Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel." <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i> 201(1): 12.e11-18.	Type de document inadéquat
Hémophilie	Laffan, M. A., W. Lester, et al. (2014). "The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology." <i>British Journal of Haematology</i> 167(4): 453-465.	Pas de recommandation sur les IgIV
Hémophilie	Lassila, R., P. A. Holme, et al. (2011). "Nordic Haemophilia Council's practical guidelines on diagnosis and management of von Willebrand disease." <i>Seminars in Thrombosis & Hemostasis</i> 37(5): 495-502.	Type de document inadéquat
Hémophilie	Lopez-Fernandez, M. F., C. Altisent Roca, et al. (2016). "Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors." <i>Thrombosis & Haemostasis</i> 115(5): 872-895.	Pas de recommandation sur les IgIV
Hémophilie	Mannucci, P. M., M. Franchini, et al. (2009). "Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy." <i>Blood Transfusion</i> 7(2): 117-126.	Pas de recommandation sur les IgIV
Hémophilie	Rocino, A., A. Coppola, et al. (2014). "Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy.[Erratum appears in <i>Blood Transfus.</i> 2015 Jan;13(1):167; PMID: 25633878]." <i>Blood Transfusion</i> 12(4): 575-598.	Pas de recommandation sur les IgIV

Hémophilie	Sachdeva, A., V. Gunasekaran, et al. (2018). "Consensus Statement of the Indian Academy of Pediatrics in Diagnosis and Management of Hemophilia." <i>Indian Pediatrics</i> 55(7): 582-590.	Pas de recommandation sur les IgIV
Hémophilie	Srivastava, A., A. K. Brewer, et al. (2013). "Guidelines for the management of hemophilia." <i>Haemophilia</i> 19(1): e1-47.	Type de document inadéquat
Hémophilie	Trossaert, M. and B. Guillet (2012). "Anti-factor VIII autoantibodies - Acquired haemophilia: Haemostasis guidelines/SFH." <i>Hematologie</i> 18(5): 283-288.	Type de document inadéquat
Hémophilie	Valentino, L. A., C. L. Kempton, et al. (2015). "US Guidelines for immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors." <i>Haemophilia</i> 21(5): 559-567.	Pas de recommandation sur les IgIV
Hémophilie	Windyga, J., K. Chojnowski, et al. (2017). "Part II: Guidelines on the management of Haemophilia A and B complicated by factor VIII or IX inhibitors (2nd edition)." <i>Acta Haematologica Polonica</i> 48(3): 137-159.	Document complet introuvable
Hémophilie	Yawn, B., W. L. Nichols, et al. (2009). "Diagnosis and management of von Willebrand disease: guidelines for primary care.[Summary for patients in Am Fam Physician. 2009 Dec 1;80(11):1269-70; PMID: 20 020 555]." <i>American Family Physician</i> 80(11): 1261-1268.	Type de document inadéquat
Maladie hémolytique du nouveau-né	Al-Awaysheh, F., M. Kuwar, et al. (2010). "Role of intravenous immunoglobulin in iso-immune jaundice in neonate." <i>Pakistan Journal of Medical Sciences</i> 26(3): 538-541.	Pas de comparateur
Maladie hémolytique du nouveau-né	Cortey, A., M. Elzaabi, et al. (2014). "[Efficacy and safety of intravenous immunoglobulins in the management of neonatal hyperbilirubinemia due to ABO incompatibility: a meta-analysis]." <i>Archives de Pédiatrie</i> 21(9): 976-983.	RS plus récente retenue (Zwiers 2018)
Maladie hémolytique du nouveau-né	Deka, D., K. Buckshee, et al. (1996). "Intravenous immunoglobulin as primary therapy or adjuvant therapy to intrauterine fetal blood transfusion: a new approach in the management of severe Rh-immunization." <i>Journal of Obstetrics & Gynaecology Research</i> 22(6): 561-567.	Pas de comparateur
Maladie hémolytique du nouveau-né	Ergaz, Z. and I. Arad (1993). "Intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune hemolytic jaundice." <i>Journal of Perinatal Medicine</i> 21(3): 183-187.	Pas de comparateur
Maladie hémolytique du nouveau-né	Girish, G., D. Chawla, et al. (2008). "Efficacy of two dose regimes of intravenous immunoglobulin in Rh hemolytic disease of newborn--a randomized controlled trial." <i>Indian Pediatrics</i> 45(8): 653-659.	Étude de dose seulement
Maladie hémolytique du nouveau-né	Gottstein, R. and R. W. Cooke (2003). "Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn." <i>Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition</i> 88(1): F6-10.	RS plus récente retenue (Zwiers 2018)
Maladie hémolytique du nouveau-né	Kulkarni, V., G. Kabbin, et al. (2017). "Early administration of intravenous immunoglobulin in the management of isoimmune hemolytic disease in neonates." <i>Perinatology</i> 18(1): 36-40.	Article complet introuvable
Maladie hémolytique du nouveau-né	Louis, D., K. More, et al. (2014). "Intravenous immunoglobulin in isoimmune haemolytic disease of newborn: an updated systematic review and meta-analysis." <i>Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition</i> 99(4): F325-331.	RS plus récente retenue (Zwiers 2018)
Maladie hémolytique du nouveau-né	Markovic-Sovtic, G., B. Jankovic, et al. (2013). "Use of intravenous immunoglobulin in neonates with haemolytic disease and immune thrombocytopenia." <i>Vojnosanitetski Pregled</i> 70(11): 1029-1033.	Pas de comparateur

Maladie hémolytique du nouveau-né	Walsh, S. A., N. Yao, et al. (2008). "Efficacy of intravenous immunoglobulin in the management of haemolytic disease of the newborn." <i>Irish Medical Journal</i> 101(2): 46-48.	Pas de comparateur
Maladie hémolytique du nouveau-né	Yokota, T., I. Morioka, et al. (2013). "Novel treatment strategy for Japanese newborns with high serum unbound bilirubin." <i>Pediatrics International</i> 55(1): 54-59.	Pas de comparaison entre les traitements
Maladie hémolytique du nouveau-né	Academy of Breastfeeding Medicine Protocol, C. (2010). "ABM clinical protocol #22: guidelines for management of jaundice in the breastfeeding infant equal to or greater than 35 weeks' gestation." <i>Breastfeeding Medicine: The Official Journal of the Academy of Breastfeeding Medicine</i> 5(2): 87-93.	Type de document inadéquat
Maladie hémolytique du nouveau-né	Amos, R. C., H. Jacob, et al. (2017). "Jaundice in newborn babies under 28 days: NICE guideline 2016 (CG98)." <i>Archives of Disease in Childhood Education & Practice</i> 102(4): 207-209.	Type de document inadéquat
Maladie hémolytique du nouveau-né	Bennardello, F., S. Coluzzi, et al. (2015). "Recommendations for the prevention and treatment of haemolytic disease of the foetus and newborn." <i>Blood Transfusion</i> 13(1): 109-134.	Pas de recommandation sur les IgIV
Maladie hémolytique du nouveau-né	Committee on Practice, B.-O. (2017). "Practice Bulletin No. 181: Prevention of Rh D Alloimmunization." <i>Obstetrics & Gynecology</i> 130(2): e57-e70.	Pas de recommandation sur les IgIV
Maladie hémolytique du nouveau-né	Cortey, A., L. Renesme, et al. (2017). "[Management of jaundice in the newborn >=35 GW: From screening to follow-up after discharge. Guidelines for clinical practice]." <i>Archives de Pédiatrie</i> 24(2): 192-203.	Qualité méthodologique insuffisante
Maladie hémolytique du nouveau-né	National Association of Neonatal, N. (2010). "Prevention of acute bilirubin encephalopathy and kernicterus in newborns. Position Statement #3049. NANN Board of Directors, March 2010." <i>Advances in Neonatal Care</i> 10(3): 112-118.	Pas de recommandation sur les IgIV
Maladie hémolytique du nouveau-né	Romagnoli, C., G. Barone, et al. (2014). "Italian guidelines for management and treatment of hyperbilirubinaemia of newborn infants >=35 weeks' gestational age." <i>Italian Journal of Pediatrics</i> 40(1): 11.	Recommandations non basées sur une revue systématique
Neutropénie auto-immune	Cairo, M. S., C. C. Worcester, et al. (1992). "Randomized trial of granulocyte transfusions versus intravenous immune globulin therapy for neonatal neutropenia and sepsis." <i>Journal of Pediatrics</i> 120(2 Pt 1): 281-285.	Hors sujet
Neutropénie auto-immune	Christensen, R. D., B. A. Yoder, et al. (2015). "Early-Onset Neutropenia in Small-for-Gestational-Age Infants." <i>Pediatrics</i> 136(5): e1259-1267.	Hors sujet
Neutropénie auto-immune	Mohan, P. and P. Brocklehurst (2003). "Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropaenia." <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (4): CD003956.	Hors sujet
Neutropénie auto-immune	Palmlblad, J. E. and A. E. von dem Borne (2002). "Idiopathic, infectious, and idiosyncratic neutropenias." <i>Seminars in Hematology</i> 39(2): 113-120.	Type de document inapproprié
Neutropénie auto-immune	Heinz, W. J., D. Buchheidt, et al. (2017). "Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO)." <i>Annals of Hematology</i> 96(11): 1775-1792.	Hors sujet
Purpura post-transfusionnel	Becker, T., S. Panzer, et al. (1985). "High-dose intravenous immunoglobulin for post-transfusion purpura." <i>British Journal of Haematology</i> 61(1): 149-155.	Devis d'étude inapproprié

Purpura post-transfusionnel	Kickler, T., H. G. Braine, et al. (1990). "A randomized, placebo-controlled trial of intravenous gammaglobulin in alloimmunized thrombocytopenic patients." <i>Blood</i> 75(1): 313-316.	
Purpura post-transfusionnel	Mueller-Eckhardt, C. and V. Kiefel (1988). "High-dose IgG for post-transfusion purpura-revisited." <i>Blut</i> 57(4): 163-167.	Pas de comparateur
Réaction transfusionnelle hémolytique	Flegel, W. A. (2015). "Pathogenesis and mechanisms of antibody-mediated hemolysis." <i>Transfusion</i> 55 Suppl 2: S47-58.	Devis d'étude inapproprié
Réaction transfusionnelle hémolytique	Salama, A., R. Kardashi, et al. (2014). "Long-Term Treatment and Transfusion of Normal Blood Components Following Tolerance Induction in Patients with Anti-IgA Anaphylactic Reactions." <i>Transfusion Medicine & Hemotherapy</i> 41(5): 381-387.	Pas de comparateur
Réaction transfusionnelle hémolytique	Zeigler, Z. R., R. K. Shadduck, et al. (1991). "Intravenous gamma globulin decreases platelet-associated IgG and improves transfusion responses in platelet refractory states." <i>American Journal of Hematology</i> 38(1): 15-23.	Pas de comparateur
Réaction transfusionnelle hémolytique	Al-Riyami, A. Z., S. Al-Hashmi, et al. (2014). "Recognition, Investigation and Management of Acute Transfusion Reactions: Consensus guidelines for Oman." <i>Sultan Qaboos University Medical Journal</i> 14(3): e306-318.	Type de document inadéquat
Réaction transfusionnelle hémolytique	Bembea, M. M., S. L. Valentine, et al. (2018). "The Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative Consensus Conference Methodology." <i>Pediatric Critical Care Medicine</i> 19(9S Suppl 1): S93-S97.	Pas de recommandation sur les IgIV
Réaction transfusionnelle hémolytique	Benhamou, D. (2012). "[Plasma transfusion: products and indications. 2012 guidelines update]." <i>Transfusion Clinique et Biologique</i> 19(4-5): 253-262.	Type de document inadéquat
Réaction transfusionnelle hémolytique	Hartrey, R. (2012). "Transfusion guidelines in children: I." <i>Anaesthesia and Intensive Care Medicine</i> 13(1): 20-23.	Type de document inadéquat
Réaction transfusionnelle hémolytique	Hartrey, R. (2012). "Transfusion guidelines in children: II." <i>Anaesthesia and Intensive Care Medicine</i> 13(1): 24-27.	Type de document inadéquat
Réaction transfusionnelle hémolytique	Jones, H. and K. Reeve (2017). "Transfusion guidelines in children: II." <i>Anaesthesia and Intensive Care Medicine</i> 18(11): 546-550.	Type de document inadéquat
Réaction transfusionnelle hémolytique	Kaufman, R. M., B. Djulbegovic, et al. (2015). "Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB." <i>Annals of Internal Medicine</i> 162(3): 205-213.	Pas de recommandation sur les IgIV
Réaction transfusionnelle hémolytique	Klein, A. A., P. Arnold, et al. (2016). "AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternatives 2016." <i>Anaesthesia</i> 71(7): 829-842.	Pas de recommandation sur les IgIV
Réaction transfusionnelle hémolytique	Koh, B. C., L. L. Chong, et al. (2011). "Ministry of health clinical practice guidelines: clinical blood transfusion." <i>Singapore Medical Journal</i> 52(3): 209-218; quiz 219.	Pas de recommandation sur les IgIV
Réaction transfusionnelle hémolytique	Liley, H. G. (2017). "Australian neonatal and paediatric patient blood management guidelines." <i>Iranian Journal of Blood and Cancer Conference: 10th Annual Meeting of IPHOS Neonatal Hematology Conference, IPHOS 2017. Iran, Islamic Republic of. 2019 (2013 Supplement 2011) (pp 2030).</i>	Document complet introuvable
Réaction transfusionnelle hémolytique	Liumbruno, G., F. Bennardello, et al. (2009). "Recommendations for the transfusion of plasma and platelets." <i>Blood Transfusion</i> 7(2): 132-150.	Pas de recommandation sur les IgIV

Réaction transfusionnelle hémolytique	Mertes, P. M., A. Bazin, et al. (2011). "Hypersensitivity reactions to blood components: document issued by the allergy committee of the French medicines and healthcare products regulatory agency." <i>Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology</i> 21(3): 171-178.	Pas de méthodologie
Réaction transfusionnelle hémolytique	Mitchell, M. D., C. A. Umscheid, et al. (2016). "Guidelines for platelet or plasma transfusion in lumbar puncture patients (Structured abstract)." <i>Health Technology Assessment Database</i> (4).	Document complet introuvable
Réaction transfusionnelle hémolytique	Robinson, P. D., S. Oberoi, et al. (2018). "Management of fatigue in children and adolescents with cancer and in paediatric recipients of haemopoietic stem-cell transplants: a clinical practice guideline." <i>The Lancet Child and Adolescent Health</i> 2(5): 371-378.	Pas de recommandation sur les IgIV
Réaction transfusionnelle hémolytique	Schiffer, C. A., K. Bohlke, et al. (2018). "Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 36(3): 283-299.	Hors sujet
Réaction transfusionnelle hémolytique	Tobian, A. A., N. M. Heddle, et al. (2016). "Red blood cell transfusion: 2016 clinical practice guidelines from AABB." <i>Transfusion</i> 56(10): 2627-2630.	Pas de recommandation sur les IgIV
Réaction transfusionnelle hémolytique	Valentine, S. L., M. M. Bembea, et al. (2018). "Consensus Recommendations for RBC Transfusion Practice in Critically Ill Children From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative." <i>Pediatric Critical Care Medicine</i> 19(9): 884-898.	Pas de recommandation sur les IgIV
Syndrome hyper hémolytique	de Montalembert, M., M. D. Dumont, et al. (2011). "Delayed hemolytic transfusion reaction in children with sickle cell disease." <i>Haematologica</i> 96(6): 801-807.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hyper hémolytique	Manwani, D., G. Chen, et al. (2015). "Single-dose intravenous gammaglobulin can stabilize neutrophil Mac-1 activation in sickle cell pain crisis." <i>American Journal of Hematology</i> 90(5): 381-385.	Hors sujet
Syndrome hyper hémolytique	Angelucci, E., S. Matthes-Martin, et al. (2014). "Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel." <i>Haematologica</i> 99(5): 811-820.	Hors sujet
Syndrome hyper hémolytique	Chou, S. T. and R. M. Fasano (2016). "Management of Patients with Sickle Cell Disease Using Transfusion Therapy: Guidelines and Complications." <i>Hematology - Oncology Clinics of North America</i> 30(3): 591-608.	Type de document inadéquat
Syndrome hyper hémolytique	Davis, B. A., S. Allard, et al. (2017). "Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Part I: principles and laboratory aspects." <i>British Journal of Haematology</i> 176(2): 179-191.	Pas de recommandation sur les IgIV
Syndrome hyper hémolytique	Davis, B. A., S. Allard, et al. (2017). "Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion." <i>British Journal of Haematology</i> 176(2): 192-209.	Pas de recommandation sur les IgIV
Syndrome hyper hémolytique	Ghosh, K., R. Colah, et al. (2014). "Guidelines for screening, diagnosis and management of Hemoglobinopathies." <i>Indian Journal of Human Genetics</i> 20(2): 101-119.	Pas de recommandation sur les IgIV
Syndrome hyper hémolytique	Habibi, A., J. B. Arlet, et al. (2015). "[French guidelines for the management of adult sickle cell disease: 2015 update]." <i>Revue de Medecine Interne</i> 36(5 Suppl 1): 5S3-84.	Pas de méthodologie
Syndrome hyper hémolytique	Lionnet, F., J. B. Arlet, et al. (2009). "[Guidelines for management of adult sickle cell disease]." <i>Revue de Medecine Interne</i> 30 Suppl 3: S162-223.	Pas de recommandation sur les IgIV

Syndrome hyper hémolytique	Sarode, R., S. K. Ballas, et al. (2017). "Red blood cell exchange: 2015 American Society for Apheresis consensus conference on the management of patients with sickle cell disease." <i>Journal of Clinical Apheresis</i> 32(5): 342-367.	Pas de recommandation sur les IgIV
Syndrome hyper hémolytique	Yawn, B. P., G. R. Buchanan, et al. (2014). "Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members." <i>JAMA</i> 312(10): 1033-1048.	Pas de recommandation sur les IgIV
Syndrome catastrophique des anti-phospholipides	Asherson, R. A., G. Espinosa, et al. (2002). "Catastrophic antiphospholipid syndrome: proposed guidelines for diagnosis and treatment." <i>JCR: Journal of Clinical Rheumatology</i> 8(3): 157-165.	Type de document inadéquat
Syndrome catastrophique des anti-phospholipides	Branch, D. W., A. M. Peaceman, et al. (2000). "A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group." <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i> 182(1 Pt 1): 122-127.	Hors sujet
Syndrome catastrophique des anti-phospholipides	Bucciarelli, S., G. Espinosa, et al. (2006). "Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients." <i>Arthritis & Rheumatism</i> 54(8): 2568-2576.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome catastrophique des anti-phospholipides	Clark, A. L., D. W. Branch, et al. (1999). "Pregnancy complicated by the antiphospholipid syndrome: outcomes with intravenous immunoglobulin therapy." <i>Obstetrics & Gynecology</i> 93(3): 437-441.	Hors sujet
Syndrome catastrophique des anti-phospholipides	Diejomaoh, M. F., M. M. Al-Azemi, et al. (2002). "A favorable outcome of pregnancies in women with primary and secondary recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome." <i>Archives of Gynecology & Obstetrics</i> 266(2): 61-66.	Hors sujet
Syndrome catastrophique des anti-phospholipides	Heilmann, L., M. Schorch, et al. (2008). "Pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies: report on a retrospective study." <i>Seminars in Thrombosis & Hemostasis</i> 34(8): 794-802.	Hors sujet
Syndrome catastrophique des anti-phospholipides	Jeremic, K., M. Pervulov, et al. (2005). "Comparison of two therapeutic protocols in patients with antiphospholipid antibodies and recurrent miscarriages." <i>Vojnosanitetski Pregled</i> 62(6): 435-439.	Hors sujet
Syndrome catastrophique des anti-phospholipides	Ruffatti, A., M. Favaro, et al. (2016). "Apheresis and intravenous immunoglobulins used in addition to conventional therapy to treat high-risk pregnant antiphospholipid antibody syndrome patients. A prospective study." <i>Journal of Reproductive Immunology</i> 115: 14-19.	Hors sujet
Syndrome catastrophique des anti-phospholipides	Ruffatti, A., G. De Silvestro, et al. (2018). "Catastrophic antiphospholipid syndrome: Lessons from 14 cases successfully treated in a single center. A narrative report." <i>Journal of Autoimmunity</i> 93: 124-130.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome catastrophique des anti-phospholipides	Sher, G., W. Matzner, et al. (1998). "The selective use of heparin/aspirin therapy, alone or in combination with intravenous immunoglobulin G, in the management of antiphospholipid antibody-positive women undergoing in vitro fertilization." <i>American Journal of Reproductive Immunology</i> 40(2): 74-82.	Hors sujet
Syndrome catastrophique des anti-phospholipides	Triolo, G., A. Ferrante, et al. (2003). "Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies." <i>Arthritis & Rheumatism</i> 48(3): 728-731.	Hors sujet

Syndrome catastrophique des anti-phospholipides	Valensise, H., E. Vaquero, et al. (1995). "Normal fetal growth in women with antiphospholipid syndrome treated with high-dose intravenous immunoglobulin (IVIg)." <i>Prenatal Diagnosis</i> 15(6): 509-517.	Hors sujet
Syndrome catastrophique des anti-phospholipides	Xiao, J., J. Xiong, et al. (2013). "Effect of prednisone, aspirin, low molecular weight heparin and intravenous immunoglobulin on outcome of pregnancy in women with antiphospholipid syndrome." <i>Experimental & Therapeutic Medicine</i> 5(1): 287-291.	Hors sujet
Syndrome catastrophique des anti-phospholipides	Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, A. C. o. O. and Gynecologists (2012). "Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome." <i>Obstetrics & Gynecology</i> 120(6): 1514-1521.	Hors sujet
Syndrome catastrophique des anti-phospholipides	Danowski, A., J. Rego, et al. (2013). "Guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome." <i>Revista Brasileira de Reumatologia</i> 53(2): 184-192.	Pas de recommandation sur les IgIV
Syndrome catastrophique des anti-phospholipides	Darnige, L. and J. C. Piette (2012). "Catastrophic antiphospholipid syndrome: Haemostasis guidelines/SFH." <i>Hematologie</i> 18(5): 289-293.	Type de document inadéquat
Syndrome catastrophique des anti-phospholipides	Keeling, D., I. Mackie, et al. (2012). "Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome." <i>British Journal of Haematology</i> 157(1): 47-58.	Pas de recommandation sur les IgIV
Syndrome catastrophique des anti-phospholipides	Limper, M., C. A. Scire, et al. (2018). "Antiphospholipid syndrome: state of the art on clinical practice guidelines." <i>RMD Open</i> 4(Suppl 1): e000785.	Pas de recommandation sur les IgIV
Syndrome hémolytique et urémique	Centurioni, R., E. Bobbio-Pallavicini, et al. (1995). "Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with high-dose immunoglobulins. Results in 17 patients. Italian Cooperative Group for TTP." <i>Haematologica</i> 80(4): 325-331.	Pas de comparateur
Syndrome hémolytique et urémique	Finazzi, G., P. Bellavita, et al. (1992). "Inefficacy of intravenous immunoglobulin in patients with low-risk thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome." <i>American Journal of Hematology</i> 41(3): 165-169.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémolytique et urémique	Hamdini, N., R. Makdassi, et al. (1997). "[Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndrome in adults. Apropos of 27 cases]." <i>Annales de Medecine Interne</i> 148(5): 346-355.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémolytique et urémique	Michael, M., E. J. Elliott, et al. (2009). "Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura." <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (1): CD003595.	Pas de comparateur
Syndrome hémolytique et urémique	Sinha, A., A. Gulati, et al. (2014). "Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children." <i>Kidney International</i> 85(5): 1151-1160.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémolytique et urémique	Vural, F., A. Donmez, et al. (2006). "Local experience with thrombotic thrombocytopenic purpura from the western part of Turkey." <i>Transfusion & Apheresis Science</i> 34(2): 163-169.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémolytique et urémique	Yap, Y. Y., J. Sathar, et al. (2018). "Clinical characteristics and outcomes of thrombotic microangiopathy in Malaysia." <i>Blood Research</i> 53(2): 130-137.	Devis d'étude inapproprié

Syndrome hémolytique et urémique	Yoshioka, K., K. Yagi, et al. (1999). "Clinical features and treatment of children with hemolytic uremic syndrome caused by enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7 infection: experience of an outbreak in Sakai City, 1996." <i>Pediatrics International</i> 41(2): 223-227.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémolytique et urémique	Zhang, W., H. Shi, et al. (2009). "Clinicopathological characteristics and outcome of Chinese patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: a 9-year retrospective study." <i>Nephron</i> 112(3): c177-183.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémolytique et urémique	Campistol, J. M., M. Arias, et al. (2015). "An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document." <i>Nefrologia</i> 35(5): 421-447.	Type de document inadéquat
Syndrome hémolytique et urémique	Fox, L. C., S. J. Cohny, et al. (2018). "Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand." <i>Internal Medicine Journal</i> 48(6): 624-636.	Pas de recommandation sur les IgIV
Syndrome hémolytique et urémique	Go, R. S., J. L. Winters, et al. (2016). "Thrombotic Microangiopathy Care Pathway: A Consensus Statement for the Mayo Clinic Complement Alternative Pathway-Thrombotic Microangiopathy (CAP-TMA) Disease-Oriented Group." <i>Mayo Clinic Proceedings</i> 91(9): 1189-1211.	Pas de recommandation sur les IgIV
Syndrome hémolytique et urémique	Igarashi, T., S. Ito, et al. (2014). "Guidelines for the management and investigation of hemolytic uremic syndrome." <i>Clinical & Experimental Nephrology</i> 18(4): 525-557.	Pas de recommandation sur les IgIV
Syndrome hémolytique et urémique	Loirat, C., F. Fakhouri, et al. (2016). "An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children." <i>Pediatric Nephrology</i> 31(1): 15-39.	Pas de méthodologie
Syndrome hémolytique et urémique	Matsumoto, M., Y. Fujimura, et al. (2017). "Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan." <i>International Journal of Hematology</i> 106(1): 3-15.	Pas de méthodologie
Syndrome hémolytique et urémique	Romero, S., A. Sempere, et al. (2018). "Practice guidelines for the emergency treatment of thrombotic microangiopathy." <i>Medicina Clinica</i> 151(3): 123.e121-123.e129.	Pas de recommandation sur les IgIV
Syndrome hémolytique et urémique	Sarode, R., N. Bandarenko, et al. (2014). "Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research." <i>Journal of Clinical Apheresis</i> 29(3): 148-167.	Pas de recommandation sur les IgIV
Syndrome hémolytique et urémique	Scully, M., S. Cataland, et al. (2017). "Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies." <i>Journal of Thrombosis & Haemostasis</i> 15(2): 312-322.	Pas de recommandation sur les IgIV
Syndrome hémolytique et urémique	Taylor, C. M., S. Machin, et al. (2010). "Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom." <i>British Journal of Haematology</i> 148(1): 37-47.	Pas de recommandation sur les IgIV
Syndrome hémolytique et urémique	Cheong, H. I., S. K. Jo, et al. (2016). "Clinical Practice Guidelines for the Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Korea." <i>Journal of Korean Medical Science</i> 31(10): 1516-1528.	Pas de recommandation sur les IgIV

Syndrome hémolytique et urémique	Claes, K. J., A. Massart, et al. (2018). "Belgian consensus statement on the diagnosis and management of patients with atypical hemolytic uremic syndrome." <i>Acta Clinica Belgica</i> 73(1): 80-89.	Type de document inadéquat
Syndrome hémophagocytaire	Ammouri, W., N. Radi, et al. (2018). "Hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus. a monocentric study of 20 cases." <i>Lupus Science and Medicine Conference: 11th European Lupus Meeting. Germany.</i> 15 (Supplement 11) (pp A114).	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Arlet, J. B., T. H. Le, et al. (2006). "Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature." <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 65(12): 1596-1601.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Asci, G., H. Toz, et al. (2006). "High-dose immunoglobulin therapy in renal transplant recipients with hemophagocytic histiocytic syndrome." <i>Journal of Nephrology</i> 19(3): 322-326.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Buda, P., P. Gietka, et al. (2018). "The influence of various therapeutic regimens on early clinical and laboratory response and outcome of children with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis." <i>Archives of Medical Science</i> 14(1): 138-150.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Buyse, S., L. Teixeira, et al. (2010). "Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis." <i>Intensive Care Medicine</i> 36(10): 1695-1702.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Chen, R. L., K. H. Lin, et al. (1995). "Immunomodulation treatment for childhood virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis." <i>British Journal of Haematology</i> 89(2): 282-290.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Chen, J. S., K. H. Lin, et al. (1998). "Longitudinal observation and outcome of nonfamilial childhood haemophagocytic syndrome receiving etoposide-containing regimens." <i>British Journal of Haematology</i> 103(3): 756-762.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Chen, C. J., Y. C. Huang, et al. (2004). "Hemophagocytic syndrome: a review of 18 pediatric cases." <i>Journal of Microbiology, Immunology & Infection</i> 37(3): 157-163.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Demirkol, D., D. Yildizdas, et al. (2012). "Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: what is the treatment?" <i>Critical Care (London, England)</i> 16(2): R52.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Gietka, P., J. B. Ksiazek, et al. (2018). "The influence of various therapeutic regimens on early clinical and laboratory response and outcome of children with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis." <i>Archives of Medical Science</i> 14(1): 138-150.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Gupta, A. A., P. Tyrrell, et al. (2009). "Experience with hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome at a single institution." <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 31(2): 81-84.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Hot, A., M. L. Toh, et al. (2010). "Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients." <i>Medicine</i> 89(1): 37-46.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Imashuku, S., S. Hibi, et al. (1999). "Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. Histiocyte Society." <i>Blood</i> 93(6): 1869-1874.	Devis d'étude inapproprié

Syndrome hémophagocytaire	Jagtap, N., M. Sharma, et al. (2017). "Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Masquerading as Acute Liver Failure: A Single Center Experience." <i>Journal of Clinical and Experimental Hepatology</i> 7(3): 184-189.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Jin, Y. M., D. S. Liang, et al. (2019). "Clinical characteristics and effective treatments of scrub typhus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children." <i>Journal of Advanced Research</i> 15: 111-116.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Karapinar, B., D. Yilmaz, et al. (2009). "An unusual cause of multiple organ dysfunction syndrome in the pediatric intensive care unit: hemophagocytic lymphohistiocytosis." <i>Pediatric Critical Care Medicine</i> 10(3): 285-290.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Kumakura, S. and Y. Murakawa (2014). "Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults." <i>Arthritis & Rheumatology</i> 66(8): 2297-2307.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Kumar, B., S. Aleem, et al. (2017). "A Personalized Diagnostic and Treatment Approach for Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults." <i>Journal of Clinical Immunology</i> 37(7): 638-643.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Lamotte, O., M. Khellaf, et al. (2006). "Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome." <i>Medicine</i> 85(3): 169-182.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Larroche, C., F. Bruneel, et al. (2000). "[Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemaphagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP]." <i>Annales de Medecine Interne</i> 151(7): 533-539.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Li, J., Q. Wang, et al. (2014). "Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients." <i>Medicine</i> 93(2): 100-105.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Lin, C. I., H. H. Yu, et al. (2012). "Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients with autoimmune diseases." <i>Clinical Rheumatology</i> 31(8): 1223-1230.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Tazi Mezalek, Z., W. Ammouri, et al. (2017). "Hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus : A monocentric review of 13 cases." <i>Lupus Science and Medicine Conference: 12th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus, LUPUS 2017 and the 2017th Asian Congress on Autoimmunity, ACA 2017. Australia. 2014 (Supplement 2011) (pp A2109).</i>	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Raju, S., S. Kalyanaraman, et al. (2014). "Hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome in Dengue hemorrhagic fever." <i>Indian Journal of Pediatrics</i> 81(12): 1381-1383.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Shabbir, M., J. Lucas, et al. (2011). "Secondary hemophagocytic syndrome in adults: a case series of 18 patients in a single institution and a review of literature." <i>Hematological Oncology</i> 29(2): 100-106.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Stephan, J. L., I. Kone-Paut, et al. (2001). "Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients." <i>Rheumatology</i> 40(11): 1285-1292.	Devis d'étude inapproprié

Syndrome hémophagocytaire	Townsend, J. L., S. Shanbhag, et al. (2015). "Histoplasmosis-Induced Hemophagocytic Syndrome: A Case Series and Review of the Literature." <i>Open Forum Infectious Diseases</i> 2(2): ofv055.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Veerakul, G., K. Sanpakit, et al. (2002). "Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: an analysis of etiology and outcome." <i>Journal of the Medical Association of Thailand</i> 85 Suppl 2: S530-541.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Wang, W., F. Gong, et al. (2015). "Macrophage activation syndrome in Kawasaki disease: more common than we thought?" <i>Seminars in Arthritis & Rheumatism</i> 44(4): 405-410.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Wohlfarth, P., H. Agis, et al. (2017). "Interleukin 1 Receptor Antagonist Anakinra, Intravenous Immunoglobulin, and Corticosteroids in the Management of Critically Ill Adult Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis." <i>Journal of Intensive Care Medicine</i> : 885066617711386.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome hémophagocytaire	Lehmborg, K., K. E. Nichols, et al. (2015). "Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies." <i>Haematologica</i> 100(8): 997-1004.	Pas de recommandation sur les IgIV
Syndrome hémophagocytaire	Ramachandran, S., F. Zaidi, et al. (2017). "Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis." <i>Blood Cells Molecules & Diseases</i> 64: 53-57.	Type de document inadéquat
Syndrome d'Evans	Jovanovic, A., M. Jovic, et al. (2016). "Evans syndrome-clinical characteristics, treatment and outcome." <i>Monatsschrift für Kinderheilkunde Conference</i> : 87. <i>Wissenschaftlichen Halbjahrestagung der Gesellschaft für Padiatrische Onkologie und Hamatologie e.V., GPOH. Germany. 164 (166) (pp 547-548).</i>	Article complet introuvable
Syndrome d'Evans	Ng, S. C. (1992). "Evans syndrome: a report on 12 patients." <i>Clinical & Laboratory Haematology</i> 14(3): 189-193.	Devis d'étude inapproprié
Syndrome d'Evans	Scaradavou, A. and J. Busnel (1995). "Evans syndrome. Results of a pilot study utilizing a multiagent treatment protocol." <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 17(4): 290-295.	Pas de comparateur
Thrombopénie induite par l'héparine	Doucette, K., C. B. DeStefano, et al. (2017). "Treatment of refractory delayed onset heparin-induced thrombocytopenia after thoracic endovascular aortic repair with intravenous immunoglobulin (IVIg)." <i>Research And Practice In Thrombosis And Haemostasis</i> 1(1): 134-137.	Devis d'étude inapproprié
Thrombopénie induite par l'héparine	Cuker, A., G. M. Arepally, et al. (2018). "American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia." <i>Blood Advances</i> 2(22): 3360-3392.	Pas de recommandation sur les IgIV
Thrombopénie induite par l'héparine	Linkins, L. A., A. L. Dans, et al. (2012). "Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines." <i>Chest</i> 141(2 Suppl): e495S-e530S.	Pas de recommandation sur les IgIV
Thrombopénie induite par l'héparine	Smythe, M. A., J. Priziola, et al. (2016). "Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism." <i>Journal of Thrombosis & Thrombolysis</i> 41(1): 165-186.	Pas de recommandation sur les IgIV

Thrombopénie induite par l'héparine	Watson, H., S. Davidson, et al. (2012). "Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition." <i>British Journal of Haematology</i> 159(5): 528-540.	Pas de recommandation sur les IgIV
Thrombopénie induite par une infection	Ambler, K. L. S., L. M. Vickars, et al. (2012). "Clinical features, treatment, and outcome of HIV-associated immune thrombocytopenia in the HAART era." <i>Advances in Hematology</i> 2012;2012: 910954.	Devis d'étude inapproprié
Thrombopénie induite par une infection	Dufour, J. F., P. Pradat, et al. (2009). "Severe autoimmune cytopenias in treatment-naive hepatitis C virus infection: clinical description of 16 cases." <i>European Journal of Gastroenterology & Hepatology</i> 21(3): 245-253.	Pas de comparateur
Thrombopénie induite par une infection	Hernandez, F., A. Blanquer, et al. (1998). "Autoimmune thrombocytopenia associated with hepatitis C virus infection." <i>Acta Haematologica</i> 99(4): 217-220.	Devis d'étude inapproprié
Thrombopénie induite par une infection	Majluf-Cruz, A., G. Luna-Castanos, et al. (1998). "Usefulness of a low-dose intravenous immunoglobulin regimen for the treatment of thrombocytopenia associated with AIDS." <i>American Journal of Hematology</i> 59(2): 127-132.	Pas de comparateur
Thrombopénie induite par une infection	Mandelbrot, L., I. Schlienger, et al. (1994). "Thrombocytopenia in pregnant women infected with human immunodeficiency virus: maternal and neonatal outcome." <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i> 171(1): 252-257.	Devis d'étude inapproprié
Thrombopénie induite par une infection	Rarick, M. U., P. Burian, et al. (1991). "Intravenous immune globulin use in patients with human immunodeficiency virus-related thrombocytopenia who require dental extraction." <i>Western Journal of Medicine</i> 155(6): 610-612.	Pas de comparateur
Thrombopénie induite par une infection	Rarick, M. U., T. Montgomery, et al. (1991). "Intravenous immunoglobulin in the treatment of human immunodeficiency virus-related thrombocytopenia." <i>American Journal of Hematology</i> 38(4): 261-266.	Pas de comparateur
Thrombopénie induite par une infection	Alghamdi, A. S., F. M. Sanai, et al. (2012). "SASLT practice guidelines: management of hepatitis C virus infection." <i>Saudi Journal of Gastroenterology</i> 18 Suppl: S1-32.	Pas de recommandation sur les IgIV
Thrombopénie induite par une infection	Asahina, Y., N. Hayashi, et al. (2014). "JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: A 2014 Update for Genotype 1." <i>Hepatology Research</i> 44(SUPPL1): 59-70.	Pas de recommandation sur les IgIV
Thrombopénie induite par une infection	Bower, M., A. Palfreeman, et al. (2014). "British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014." <i>HIV Medicine</i> 15 Suppl 2: 1-92.	Hors sujet
Thrombopénie induite par une infection	Zignego, A. L., M. Ramos-Casals, et al. (2017). "International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement." <i>Autoimmunity Reviews</i> 16(5): 523-541.	Pas de recommandation sur les IgIV
Thrombopénie immune	Abe, T., J. Matsuda, et al. (1983). "Clinical effect of intravenous immunoglobulin on chronic idiopathic thrombocytopenic purpura." <i>Blut</i> 47(2): 69-75.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Alam, M. M. (2014). "Idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a 10 years experience at tertiary care hospital." <i>JPMA - Journal of the Pakistan Medical Association</i> 64(12): 1358-1362.	Devis d'étude inapproprié
Thrombopénie immune	Altintop, L. and D. Albayrak (1997). "Oral high-dose methylprednisolone and intravenous immunoglobulin treatments in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura." <i>American Journal of Hematology</i> 56(3): 191-192.	Pas de comparateur

Thrombopénie immune	Ansari, S., A. Shirali, et al. (2014). "Neutropenia following intravenous immunoglobulin therapy in pediatric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura." <i>Iranian Journal of Blood and Cancer</i> 6(2): 81-85.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Apte, S., J. Navarro-Puerto, et al. (2018). "Safety and efficacy of intravenous immunoglobulin (Flebogamma® 10% DIF) in patients with immune thrombocytopenic purpura." <i>Immunotherapy</i> 30: 30.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Aronis, S., H. Platokouki, et al. (1994). "Seventeen years of experience with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Is therapy always better?" <i>Pediatric Hematology & Oncology</i> 11(5): 487-498.	Devis d'étude inapproprié
Thrombopénie immune	Baronci, C., A. Petrone, et al. (1998). "Treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura in children. A retrospective evaluation of 120 cases." <i>Annali Dell'Istituto Superiore di Sanita</i> 34(4): 457-461.	Article inaccessible
Thrombopénie immune	Barrios, N. J., J. R. Humbert, et al. (1993). "Treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura with high-dose methylprednisolone and immunoglobulin." <i>Acta Haematologica</i> 89(1): 6-9.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Benesch, M., R. Kerbl, et al. (2003). "Low-dose versus high-dose immunoglobulin for primary treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: results of a prospective, randomized single-center trial." <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 25(10): 797-800.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie immune	Berkovitch, M., G. Dolinski, et al. (1999). "Neutropenia as a complication of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in children with immune thrombocytopenic purpura: common and non-alarming." <i>International Journal of Immunopharmacology</i> 21(6): 411-415.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie immune	Borte, M., S. V. Davies, et al. (2004). "Clinical properties of a novel liquid intravenous immunoglobulin: Studies in patients with immune thrombocytopenic purpura and primary immunodeficiencies." <i>Transfusion Medicine and Hemotherapy</i> 31(3): 126-134.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie immune	Boruchov, D. M., S. Gururangan, et al. (2007). "Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP)." <i>Blood</i> 110(10): 3526-3531.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie immune	Burdach, S. E., K. G. Evers, et al. (1986). "Treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood with intravenous immunoglobulin G: comparative efficacy of 7S and 5S preparations." <i>Journal of Pediatrics</i> 109(5): 770-775.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie immune	Bussel, J. B., R. P. Kimberly, et al. (1983). "Intravenous gammaglobulin treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura." <i>Blood</i> 62(2): 480-486.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Bussel, J. (1985). "Intravenous immune serum globulin in immune thrombocytopenia: clinical results and biochemical evaluation." <i>Vox Sanguinis</i> 49 Suppl 1: 44-50.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Bussel, J. B., L. C. Pham, et al. (1988). "Maintenance treatment of adults with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura using repeated intravenous infusions of gammaglobulin." <i>Blood</i> 72(1): 121-127.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Bussel, J. B., A. Eldor, et al. (2004). "IGIV-C, a novel intravenous immunoglobulin: evaluation of safety, efficacy, mechanisms of action, and impact on quality of life." <i>Thrombosis & Haemostasis</i> 91(4): 771-778.	Comparateur inadéquat

Thrombopénie immune	Bussel, J. B., K. Hanna, et al. (2007). "Safety and tolerability of a novel chromatography-based intravenous immunoglobulin when administered at a high infusion rate in patients with immune thrombocytopenic purpura." <i>American Journal of Hematology</i> 82(3): 192-198.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie immune	Chen, M., L. L. Zhang, et al. (2008). "Cost-effectiveness of treatment for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)--a systematic review." <i>Journal of International Medical Research</i> 36(3): 572-578.	Hors sujet
Thrombopénie immune	Chen, S., D. Pi, et al. (2016). "Polyclonal intravenous immunoglobulin in patients with immune thrombocytopenic purpura: clinical systematic review (Structured abstract)." <i>Health Technology Assessment Database</i> (4).	Résumé de l'article de Chen 2008
Thrombopénie immune	Chotsampancharoen, T., P. Sripornawan, et al. (2017). "Clinical outcome of childhood chronic immune thrombocytopenia: A 38-year experience from a single tertiary center in Thailand." <i>Pediatric Blood & Cancer</i> 64(11).	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Christiansen, S., C. Schmid, et al. (2000). "Preoperative immunoglobulin treatment in patients with Werlhof's disease undergoing cardiac operation." <i>Annals of Thoracic Surgery</i> 69(1): 61-64.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie immune	Colovic, M., M. Dimitrijevic, et al. (2003). "Clinical efficacy and safety of a novel intravenous immunoglobulin preparation in adult chronic ITP." <i>Hematology Journal</i> 4(5): 358-362.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie immune	Daou, S., L. Federici, et al. (2008). "Idiopathic thrombocytopenic purpura in elderly patients: a study of 47 cases from a single reference center." <i>European Journal of Internal Medicine</i> 19(6): 447-451.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Choi, H. S., M. H. Ji, et al. (2016). "Platelet count recovery after intravenous immunoglobulin predicts a favorable outcome in children with immune thrombocytopenia." <i>Blood Research</i> 51(2): 95-101.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Daphnis, E., K. Stylianou, et al. (2007). "Acute renal failure, translocational hyponatremia and hyperkalemia following intravenous immunoglobulin therapy." <i>Nephron</i> 106(4): c143-148.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Dash, C. H., K. R. Gillanders, et al. (2014). "Safety and efficacy of Gammalex in idiopathic thrombocytopenic purpura (ClinicalTrials.gov--NCT00504075)." <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> 9(6): e96600.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Davis, P. W., D. A. Williams, et al. (1991). "Immune thrombocytopenia: surgical therapy and predictors of response." <i>Journal of Pediatric Surgery</i> 26(4): 407-412; discussion 412-403.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Depre, F., N. Aboud, et al. (2018). "Efficacy and tolerability of old and new drugs used in the treatment of immune thrombocytopenia: Results from a long-term observation in clinical practice." <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> 13(6): e0198184.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	EIAlfy, M., S. Farid, et al. (2010). "Predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura." <i>Pediatric Blood & Cancer</i> 54(7): 959-962.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Eghbali, A., P. Azadmanesh, et al. (2016). "Comparison between IV immune globulin (IVIg) and anti-D globulin for treatment of immune thrombocytopenia: a randomized open-label study." <i>Fundamental & Clinical Pharmacology</i> 30(4): 385-389.	Résultats pour la thrombopénie immune aiguë et chronique confondus

Thrombopénie immune	Emmerich, B., E. Hiller, et al. (1987). "Dose-response relationship in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with intravenous immunoglobulin." <i>Klinische Wochenschrift</i> 65(8): 369-372.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie immune	Farhangi, H., A. Ghasemi, et al. (2016). "Clinical Features and Treatment Outcomes of Primary Immune Thrombocytopenic Purpura in Hospitalized Children Under 2-Years Old." <i>Iranian Journal of Pediatric Hematology & Oncology</i> 6(1): 24-31.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Ferrara, M., F. Bertocco, et al. (2012). "Chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood: pathogenetic mechanisms and management." <i>Hematology</i> 17(6): 363-366.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Godeau, B., S. Lesage, et al. (1993). "Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin." <i>Blood</i> 82(5): 1415-1421.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie immune	Godeau, B., M. T. Caulier, et al. (1999). "Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w." <i>British Journal of Haematology</i> 107(4): 716-719.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie immune	Gungor, T., O. Arman Bilir, et al. (2018). "Retrospective evaluation of children with immune thrombocytopenic purpura and factors contributing to chronicity." <i>Pediatrics & Neonatology</i> 03: 03.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Gurcan, H. M. and A. R. Ahmed (2007). "Efficacy of various intravenous immunoglobulin therapy protocols in autoimmune and chronic inflammatory disorders." <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 41(5): 812-823.	Basé strictement sur la RS de Beck 2005
Thrombopénie immune	Gutteridge, C. N., P. Veys, et al. (1988). "Safety of intravenous immunoglobulin for treatment of auto-immune thrombocytopenia." <i>Acta Haematologica</i> 79(2): 88-90.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Haroun, M. E. S., R. A. E. R. A. E. A. Afifi, et al. (2018). "Outcome of different treatment regimens used in newly diagnosed ITP pediatric patients." <i>Egyptian Pediatric Association Gazette</i> 66(2): 39-42.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie immune	Higashide, Y., T. Hori, et al. (2018). "Predictive factors of response to IVIG in pediatric immune thrombocytopenic purpura." <i>Pediatrics International</i> 60(4): 357-361.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Hong, J., S. M. Bang, et al. (2018). "Efficacy and Safety of a New 10% Intravenous Immunoglobulin Product in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP)." <i>Journal of Korean Medical Science</i> 33(19): e142.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Imbach, P., G. Gaedicke, et al. (1984). "Interim evaluation of two cooperative studies assessing the effects of intravenous immunoglobulin (i.v. IgG) on childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): I. Randomized study comparing i.v. IgG with oral corticosteroids in previously untreated acute ITP. II. Prospective study of i.v. IgG in acute and chronic ITP unresponsive to previous treatment." <i>Blut</i> 48(6): 357-361.	Résultats préliminaires sans étude complète
Thrombopénie immune	Jacobs, P. and L. Wood (1989). "The comparison of gammaglobulin to steroids in treating adult immune thrombocytopenia. An interim analysis." <i>Blut</i> 59(1): 92-95.	Résultats préliminaires sans étude complète
Thrombopénie immune	Kedji, L., A. Maoudj, et al. (2016). "Treatment and outcome of chronic immunologic thrombocytopenic purpura in children: An observational study from Algeria." <i>Monatsschrift für Kinderheilkunde Conference</i> : 87. Wissenschaftlichen	Article complet introuvable

	Halbjahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie e.V., GPOH. Germany. 164 (166) (pp 547).	
Thrombopénie immune	Imholz, B., P. Imbach, et al. (1988). "Intravenous immunoglobulin (i.v. IgG) for previously treated acute or for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in childhood: a prospective multicenter study." <i>Blut</i> 56(2): 63-68.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Julia, A., L. Kovaleva, et al. (2009). "Clinical efficacy and safety of Flebogammadif, a new high-purity human intravenous immunoglobulin, in adult patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura." <i>Transfusion Medicine</i> 19(5): 260-268.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Julia, A. (2011). "The experience of Flebogammadif in primary immune thrombocytopenia." <i>Clinical & Experimental Immunology</i> 164 Suppl 2: 12-15.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Kattamis, A. C., S. Shankar, et al. (1997). "Neurologic complications of treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin G." <i>Journal of Pediatrics</i> 130(2): 281-283.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Kiernan, M., R. O'Dwyer, et al. (1986). "The use of intravenous immunoglobulin (endobulin) in patients with immune thrombocytopenia." <i>Clinical & Laboratory Haematology</i> 8(1): 21-26.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Kocak, U., T. Gursel, et al. (2000). "The effect of steroid and intravenous immunoglobulin on thrombopoietin levels in pediatric patients with immune thrombocytopenic purpura." <i>Blood Coagulation & Fibrinolysis</i> 11(2): 121-125.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Thrombopénie immune	Kovaleva, L., S. Apte, et al. (2016). "Safety and efficacy of a 10% intravenous immunoglobulin preparation in patients with immune thrombocytopenic purpura: results of two international, multicenter studies. [Erratum appears in <i>Immunotherapy</i> . 2017 Sep;9(10):863; PMID: 28877628]." <i>Immunotherapy</i> 8(12): 1371-1381.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Kurlander, R., R. E. Coleman, et al. (1987). "Comparison of the efficacy of a two-day and a five-day schedule for infusing intravenous gamma globulin in the treatment of immune thrombocytopenic purpura in adults." <i>American Journal of Medicine</i> 83(4A): 17-24.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie immune	Laosombat, V., A. Wiriyasateinkul, et al. (2000). "Intravenous gamma globulin for treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children." <i>Journal of the Medical Association of Thailand</i> 83(2): 160-168.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie immune	Lin, D. T., W. L. Hwu, et al. (1989). "A clinical study of intravenous immunoglobulin therapy for childhood idiopathic thrombocytopenic purpura." <i>Taiwan i Hsueh Hui Tsa Chih - Journal of the Formosan Medical Association</i> 88(3): 244-247.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Kurtzberg, J., H. S. Friedman, et al. (1987). "Efficacy of intravenous gamma globulin in autoimmune-mediated pediatric blood dyscrasias." <i>American Journal of Medicine</i> 83(4A): 4-9.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Maclsaac, J., R. Siddiqui, et al. (2018). "Systematic review of rituximab for autoimmune diseases: a potential alternative to intravenous immune globulin." <i>Transfusion</i> 58(11): 2729-2735.	Hors sujet

Thrombopénie immune	Manzano-Garcia, M., A. M. Tristancho-Perez, et al. (2015). "Effectiveness of treatment with immunoglobulin in patients with ITP." <i>European Journal of Hospital Pharmacy Conference: 20th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists. Germany. 22 (Supplement 21) (pp A105).</i>	Article complet introuvable
Thrombopénie immune	Mayer, B., F. Depre, et al. (2016). "New aspects on I. V. Immunoglobulins in treatment of patients with autoimmune thrombocytopenia." <i>Transfusion Medicine and Hemotherapy Conference: 49. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie, DGTI 2016. Germany. 2043 (Supplement 2011) (pp 2055).</i>	Résumé d'article seulement
Thrombopénie immune	Mayer, B., F. Depre, et al. (2017). "New aspects on the efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins in patients with autoimmune thrombocytopenia." <i>Vox Sanguinis 112(1): 64-69.</i>	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Medeiros, D. and G. R. Buchanan (1996). "Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood." <i>Pediatric Clinics of North America 43(3): 757-772.</i>	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Mitchell, C. A., S. G. Lim, et al. (1987). "High dose intravenous gammaglobulin in immune haematological disease." <i>Developments in Biological Standardization 67: 267-272.</i>	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Mori, P. G., T. Lanza, et al. (1988). "Treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura (AITP): cooperative Italian study group results." <i>Pediatric Hematology & Oncology 5(3): 169-178.</i>	Groupes de traitement non comparables
Thrombopénie immune	Newland, A. C., I. Burton, et al. (2001). "Vigam-S, a solvent/detergent-treated intravenous immunoglobulin, in idiopathic thrombocytopenic purpura." <i>Transfusion Medicine 11(1): 37-44.</i>	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Nikolov, N., J. Reisinger, et al. (2016). "10% liquid human immunoglobulin (KIOVIG()) for immunomodulation in autoimmune disorders." <i>Immunotherapy 8(8): 923-940.</i>	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Nuchprayoon, I., P. Seksarn, et al. (2001). "Low dose intravenous immunoglobulin for acute immune thrombocytopenic purpura in children." <i>Asian Pacific Journal of Allergy & Immunology 19(1): 11-16.</i>	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Okubo, Y., N. Michihata, et al. (2018). "Recent trends in practice patterns and comparisons between immunoglobulin and corticosteroid in pediatric immune thrombocytopenia." <i>International Journal of Hematology 107(1): 75-82.</i>	Aucun résultat clinique d'intérêt
Thrombopénie immune	Ovali, F., N. Samanci, et al. (1998). "Alternative therapies for neonatal autoimmune thrombocytopenia." <i>Vox Sanguinis 74(3): 198-200.</i>	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Pacetti, P., D. Garau, et al. (1997). "Assessment of the efficacy of a last-generation polyvalent immunoglobulin in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura." <i>Current Medical Research & Opinion 13(9): 517-527.</i>	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Palau, J., E. Sancho, et al. (2017). "Characteristics and management of primary and other immune thrombocytopenias: Spanish registry study." <i>Hematology 22(8): 484-492.</i>	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Paling, A. and D. C. Stefan (2008). "Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: a 10-year audit." <i>Hematology 13(3): 175-180.</i>	Devis inapproprié

Thrombopénie immune	Parodi, E., P. Giordano, et al. (2014). "Efficacy of combined intravenous immunoglobulins and steroids in children with primary immune thrombocytopenia and persistent bleeding symptoms." <i>Blood Transfusion</i> 12(3): 340-345.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Pavkovic, M., S. Trpkovska-Terzieva, et al. (2012). "Immune thrombocytopenic purpura in adults in the last 10 years: single-centre experience." <i>Makedonska Akademija na Naukite i Umetnostite Oddelenie Za Bioloski i Meditsinski Nauki Prilozi</i> 33(1): 121-133.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Peng, J., S. H. Ma, et al. (2014). "Association of autoantibody specificity and response to intravenous immunoglobulin G therapy in immune thrombocytopenia: a multicenter cohort study." <i>Journal of Thrombosis & Haemostasis</i> 12(4): 497-504.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Portas, M., D. Armengaud, et al. (1985). "[Immunologic thrombopenic purpura in children: therapeutic trial with high dose of intravenous gamma globulins]." <i>Annales de Medecine Interne</i> 136(1): 13-16.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Qin, Y. H., T. B. Zhou, et al. (2010). "The efficacy of different dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials." <i>Blood Coagulation & Fibrinolysis</i> 21(8): 713-721.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie immune	Ramyar, A. and N. Kalantari (2007). "Clinical features and treatment response of immune thrombocytopenic purpura in infants." <i>Acta Medica Iranica</i> 45(6): 510-512.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Ringel, F., G. Bal, et al. (2015). "A retrospective single-centre study on the efficacy and tolerability of repeated treatment with IVIg in patients with ITP." <i>Transfusion Medicine and Hemotherapy Conference: 48. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie, DGTI 2015. Basel Switzerland. Conference Publication: (var.pagings). 2042 (SUPPL. 2011) (pp 2042).</i>	Résumé de conférence
Thrombopénie immune	Robak, T., A. Salama, et al. (2009). "Efficacy and safety of Privigen, a novel liquid intravenous immunoglobulin formulation, in adolescent and adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura." <i>Hematology</i> 14(4): 227-236.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Robak, T., C. Mainau, et al. (2010). "Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin 10% formulation (octagam 10%) in patients with immune thrombocytopenia." <i>Hematology</i> 15(5): 351-359.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Rodeghiero, F., C. Schiavotto, et al. (1992). "A follow-up study of 49 adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura treated with high-dose immunoglobulins and anti-D immunoglobulins." <i>Haematologica</i> 77(3): 248-252.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie immune	Rosthoj, S., G. K. Steffensen, et al. (1987). "Simplified immunoglobulin treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura." <i>Acta Paediatrica Scandinavica</i> 76(4): 631-635.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Ruggiero, A., V. Ridola, et al. (2000). "Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a single institution experience." <i>Pediatrica Medica e Chirurgica</i> 22(1): 31-34.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Sabhan, A. H., M. F. Al-Jadiry, et al. (2016). "Chronic immune thrombocytopenic purpura in children overview of 60 patients." <i>Pediatric Hematology Oncology Journal</i> 1(1): 9-12.	Devis inapproprié

Thrombopénie immune	Sailer, T., A. Weltermann, et al. (2003). "Mortality in severe, non aggressively treated adult autoimmune thrombocytopenia." <i>Hematology Journal</i> 4(5): 366-369.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Sandoval, C., P. Visintainer, et al. (2004). "Clinical features and treatment outcomes of 79 infants with immune thrombocytopenic purpura." <i>Pediatric Blood & Cancer</i> 42(1): 109-112.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Sfaihi, L., O. Kassar, et al. (2014). "[Primary immune thrombocytopenia in childhood: a regional study in the south of Tunisia]." <i>Tunisie Medicale</i> 92(3): 219-223.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Slama, B., O. Fain, et al. (2017). "Efficacy and safety of ClairYg, a ready-to-use intravenous immunoglobulin, in adult patients with primary immune thrombocytopenia." <i>American Journal of Blood Research</i> 7(1).	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Slama, B., O. Fain, et al. (2017). "Erratum: Efficacy and safety of ClairYg, a ready-to-use intravenous immunoglobulin, in adult patients with primary immune thrombocytopenia. [Erratum for <i>Am J Blood Res.</i> 2017 Jan 15;7(1):1-9; PMID: 28203488]." <i>American Journal of Blood Research</i> 7(3): 29.	Article incomplet
Thrombopénie immune	So, M. Y., C. H. Li, et al. (2013). "Intracranial haemorrhage among Chinese children with immune thrombocytopenia in a Hong Kong regional hospital." <i>Hong Kong Medical Journal</i> 19(2): 129-134.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Spadaro, G., A. Vultaggio, et al. (2017). "Rapid infusions of human normal immunoglobulin 50g/l are safe and well tolerated in immunodeficiencies and immune thrombocytopenia. [Erratum appears in <i>Int Immunopharmacol.</i> 2018 Apr;57:201; PMID: 29089244]." <i>International Immunopharmacology</i> 44: 38-42.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie immune	Spahr, J. E. and G. M. Rodgers (2008). "Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients." <i>American Journal of Hematology</i> 83(2): 122-125.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Stiakaki, E., C. Perdikogianni, et al. (2012). "Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: twenty years of experience in a single center." <i>Pediatrics International</i> 54(4): 524-527.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Sturgill, M. G., S. R. Nagabandi, et al. (1997). "The effect of ABO and Rh blood type on the response to intravenous immune globulin (IVIg) in children with immune thrombocytopenic purpura (ITP)." <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 19(6): 523-525.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Sturgill, M. G., R. A. Drachtman, et al. (1999). "The influence of Epstein-Barr virus seropositivity on the efficacy of intravenous immune globulin in children with immune thrombocytopenic purpura." <i>Clinical Pediatrics</i> 38(3): 171-173.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Sugita, K. and M. Eguchi (2005). "Suppressive effect of intravenous immunoglobulin on peripheral blood neutrophil count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura." <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 27(1): 7-10.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Tamary, H., C. Kaplinsky, et al. (1994). "Chronic childhood idiopathic thrombocytopenia purpura: long-term follow-up." <i>Acta Paediatrica</i> 83(9): 931-934.	Devis inapproprié

Thrombopénie immune	Tamminga, R., W. Berchtold, et al. (2009). "Possible lower rate of chronic ITP after IVIG for acute childhood ITP an analysis from registry I of the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS)." <i>British Journal of Haematology</i> 146(2): 180-184.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Thrombopénie immune	Treutiger, I., J. Rajantie, et al. (2007). "Does treatment of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura reduce morbidity?" <i>Archives of Disease in Childhood</i> 92(8): 704-707.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Vesely, S. K., G. R. Buchanan, et al. (2003). "Self-reported initial management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: results of a survey of members of the American Society of Pediatric Hematology/Oncology, 2001." <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 25(2): 130-133.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Wang, J. D., F. L. Huang, et al. (2006). "Acute immune thrombocytopenic purpura in infants: associated factors, clinical features, treatment and long-term outcome." <i>European Journal of Haematology</i> 77(4): 334-337.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Warrier, I. and J. M. Lusher (1984). "Intravenous gamma globulin treatment for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children." <i>American Journal of Medicine</i> 76(3A): 193-198.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Warrier, I., J. B. Bussel, et al. (1997). "Safety and efficacy of low-dose intravenous immune globulin (IVIG) treatment for infants and children with immune thrombocytopenic purpura. Low-Dose IVIG Study Group." <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 19(3): 197-201.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie immune	Wasserman, R. L. (2017). "Gammalex® 5 and 10% in the treatment of primary immunodeficiency and chronic immune thrombocytopenic purpura." <i>Immunotherapy</i> 9(13): 1071-1088.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie immune	Weide, R., S. Feiten, et al. (2016). "Outpatient Management of Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP) by Hematologists 1995-2014." <i>Oncology Research and Treatment</i> 39(1-2): 41-44.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Wietek, S., D. Svorc, et al. (2018). "Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin octagam 10% in patients with immune thrombocytopenia: a post-authorisation safety analysis of two non-interventional phase IV trials." <i>Hematology</i> 23(4): 242-247.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Wolf, H. H., S. V. Davies, et al. (2003). "Efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of a nanofiltered intravenous immunoglobulin: studies in patients with immune thrombocytopenic purpura and primary immunodeficiencies." <i>Vox Sanguinis</i> 84(1): 45-53.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie immune	Wong, M. S., G. C. Chan, et al. (2002). "Clinical characteristics of chronic idiopathic thrombocytopenia in Chinese children." <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 24(8): 648-652.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Wordell, C. J. (1987). "Intravenous immune globulin: dosage and administration." <i>Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy</i> 7(2): S27-30.	Type de document inapproprié
Thrombopénie immune	van der Meer, J. W., R. T. van Beem, et al. (2011). "Efficacy and safety of a nanofiltered liquid intravenous immunoglobulin product in patients with primary immunodeficiency and idiopathic thrombocytopenic purpura." <i>Vox Sanguinis</i> 101(2): 138-146.	Pas de comparateur

Thrombopénie immune	Varga, G., Z. Volkova, et al. (2006). "Efficacy and safety of the new intravenous immunoglobulin IGIV 10% in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura." <i>Transfusion Medicine and Hemotherapy</i> 33(6): 509-514.	Pas de comparateur
Thrombopénie immune	Zhou, H., R. Fu, et al. (2013). "Immune thrombocytopenia in the elderly: clinical course in 525 patients from a single center in China." <i>Annals of Hematology</i> 92(1): 79-87.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Zhou, Z., Z. Qiao, et al. (2016). "Different dosages of intravenous immunoglobulin (IVIg) in treating immune thrombocytopenia with long-term follow-up of three years: Results of a prospective study including 167 cases." <i>Autoimmunity</i> 49(1): 50-57.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie immune	Zimmer, J., E. Andres, et al. (2004). "Current management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura in practice: a cohort study of 201 patients from a single center." <i>Clinical & Laboratory Haematology</i> 26(2): 137-142.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Zulficar, A. A., J. L. Novella, et al. (2016). "Treatment in idiopathic thrombocytopenic purpura in the elderly: about a retrospective study." <i>Geriatric Et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillessement</i> 14(2): 151-157.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune	Eberl, W., R. Dickerhoff, et al. (2012). "Newly diagnosed immune thrombozytopenia--German guideline concerning initial diagnosis and therapy." <i>Klinische Padiatrie</i> 224(3): 207-210.	Type de document inadéquat
Thrombopénie immune	Koduri, P. R. (2015). "Chronic and Persistent Immune Thrombocytopenia: Guideline for Follow-up Care?" <i>Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion</i> 31(3): 398.	Type de document inadéquat
Thrombopénie immune	Liu, X. G., X. C. Bai, et al. (2018). "Chinese guidelines for treatment of adult primary immune thrombocytopenia." <i>International Journal of Hematology</i> 107(6): 615-623.	Pas de méthodologie
Thrombopénie immune	Neunert, C. E. and N. Cooper (2018). "Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update." <i>Hematology</i> 2018(1): 568-575.	Type de document inadéquat
Thrombopénie immune	Shimanovsky, A., D. Patel, et al. (2016). "Refractory Immune Thrombocytopenic Purpura and Cytomegalovirus Infection: A Call for a Change in the Current Guidelines." <i>Mediterranean Journal of Hematology & Infectious Diseases</i> 8(1): e2016010.	Type de document inadéquat
Thrombopénie immune	Sie, P., J. F. Schved, et al. (2017). "Management of invasive procedures in patients with platelet disorders or thrombocytopenia Guidelines by French expert group on inherited platelet diseases." <i>Sang Thrombose Vaisseaux</i> 29(4): 149-156.	Pas de recommandation sur les IgIV
Thrombopénie immune	Tamary, H., J. Roganovic, et al. (2010). "Consensus Paper-ICIS Expert Meeting Basel 2009 treatment milestones in immune thrombocytopenia." <i>Annals of Hematology</i> 89 Suppl 1: 5-10.	Pas de méthodologie
Thrombopénie immune durant la grossesse	Bayhan, T., B. Tavail, et al. (2016). "Neonates born to mothers with immune thrombocytopenic purpura: a single-center experience of 20 years." <i>Blood Coagulation & Fibrinolysis</i> 27(1): 19-23.	Aucun résultat clinique d'intérêt
Thrombopénie immune durant la grossesse	Bessho, T., A. Ida, et al. (1997). "Effects of maternally administered immunoglobulin on platelet counts of neonates born to mothers with autoimmune thrombocytopenia: re-evaluation." <i>Clinical & Experimental Obstetrics & Gynecology</i> 24(2): 53-57.	Pas de comparateur

Thrombopénie immune durant la grossesse	Fujimura, K., Y. Harada, et al. (2002). "Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates." <i>International Journal of Hematology</i> 75(4): 426-433.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune durant la grossesse	Gilmore, K. S. and C. McLintock (2018). "Maternal and fetal outcomes of primary immune thrombocytopenia during pregnancy: A retrospective study." <i>Obstetric Medicine</i> 11(1): 12-16.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune durant la grossesse	Marti-Carvajal, A. J., G. E. Pena-Marti, et al. (2009). "Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy." <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (4): CD007722.	Hors sujet
Thrombopénie immune durant la grossesse	Namavar Jahromi, B., Z. Shiravani, et al. (2012). "Perinatal outcome of pregnancies complicated by immune thrombocytopenia." <i>Iranian Red Crescent Medical Journal</i> 14(7): 430-435.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune durant la grossesse	Subbaiah, M., S. Kumar, et al. (2014). "Pregnancy outcome in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura." <i>Archives of Gynecology & Obstetrics</i> 289(2): 269-273.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune durant la grossesse	van der Lugt, N. M., A. van Kampen, et al. (2013). "Outcome and management in neonatal thrombocytopenia due to maternal idiopathic thrombocytopenic purpura." <i>Vox Sanguinis</i> 105(3): 236-243.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune durant la grossesse	Wegnelius, G., K. Bremme, et al. (2018). "Efficacy of treatment immune thrombocytopenic purpura in pregnancy with corticosteroids and intravenous immunoglobulin: a prospective follow-up of suggested practice." <i>Blood Coagulation & Fibrinolysis</i> 29(2): 141-147.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune durant la grossesse	Won, Y. W., W. Moon, et al. (2005). "Clinical aspects of pregnancy and delivery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)." <i>Korean Journal of Internal Medicine</i> 20(2): 129-134.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune durant la grossesse	Xu, X., M. Y. Liang, et al. (2018). "Evaluation of glucocorticoid compared with immunoglobulin therapy of severe immune thrombocytopenia during pregnancy: Response rate and complication." <i>American Journal of Reproductive Immunology</i> 80(4): e13000.	Comparaison impossible entre les groupes de traitement
Thrombopénie immune durant la grossesse	Yassaee, F., R. Eskandari, et al. (2012). "Pregnancy outcomes in women with idiopathic thrombocytopenic purpura." <i>Iranian Journal of Reproductive Medicine</i> 10(5): 489-492.	Devis inapproprié
Thrombopénie immune durant la grossesse	Anonymous (2016). "Practice Bulletin No 166 Summary : Thrombocytopenia in Pregnancy." <i>Obstetrics & Gynecology</i> 128(3): 668-669.	Document complet introuvable
Thrombopénie allo-immune néonatale	Bussel, J. B., R. L. Berkowitz, et al. (1988). "Antenatal treatment of neonatal alloimmune thrombocytopenia." <i>New England Journal of Medicine</i> 319(21): 1374-1378.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie allo-immune néonatale	Bussel, J. B., J. G. McFarland, et al. (1989). "Antenatal treatment of fetal alloimmune cytopenias." <i>Blut</i> 59(1): 136-138.	Devis inapproprié
Thrombopénie allo-immune néonatale	Bussel, J. B., R. L. Berkowitz, et al. (1996). "Antenatal management of alloimmune thrombocytopenia with intravenous gamma-globulin: a randomized trial of the addition of low-dose steroid to intravenous gamma-globulin." <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i> 174(5): 1414-1423.	Comparateur inadéquat

Thrombopénie allo-immune néonatale	Bussel, J. B., R. L. Berkowitz, et al. (2010). "Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus." <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i> 203(2): 135.e131-114.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie allo-immune néonatale	Cook, T. J., C. C. Qiu, et al. (2012). "A review of the contemporary management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia in an Australian tertiary obstetric hospital." <i>Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology</i> 52(4): 321-326.	Devis inapproprié
Thrombopénie allo-immune néonatale	Crighton, G. L., R. Scarborough, et al. (2017). "Contemporary management of neonatal alloimmune thrombocytopenia: good outcomes in the intravenous immunoglobulin era: results from the Australian neonatal alloimmune thrombocytopenia registry." <i>Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine</i> 30(20): 2488-2494.	Devis inapproprié
Thrombopénie allo-immune néonatale	Delbos, F., G. Bertrand, et al. (2016). "Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: predictive factors of intracranial hemorrhage." <i>Transfusion</i> 56(1): 59-66; quiz 58.	Devis inapproprié
Thrombopénie allo-immune néonatale	Deruelle, P., B. Wibaut, et al. (2007). "[Is a non-invasive management allowed for maternofetal alloimmune thrombocytopenia? Experience over a 10-year period]." <i>Gynecologie, Obstetrique & Fertilité</i> 35(3): 199-204.	Devis inapproprié
Thrombopénie allo-immune néonatale	Fernandez-Cruz, E., S. V. Kaveri, et al. (2009). "6th International Immunoglobulin Symposium: poster presentations." <i>Clinical & Experimental Immunology</i> 158 Suppl 1: 60-67	Type de publication inadéquat
Thrombopénie allo-immune néonatale	Gaddipati, S., R. L. Berkowitz, et al. (2001). "Initial fetal platelet counts predict the response to intravenous gammaglobulin therapy in fetuses that are affected by PLA1 incompatibility." <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i> 185(4): 976-980.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie allo-immune néonatale	Giers, G., J. Hoch, et al. (1996). "Therapy with intravenous immunoglobulin G (ivIgG) during pregnancy for fetal alloimmune (HPA-1a(Zwa)) thrombocytopenic purpura." <i>Prenatal Diagnosis</i> 16(6): 495-502.	Pas de comparateur
Thrombopénie allo-immune néonatale	Gottvall, T. and D. Filbey (2008). "Alloimmunization in pregnancy during the years 1992-2005 in the central west region of Sweden." <i>Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica</i> 87(8): 843-848.	Devis inapproprié
Thrombopénie allo-immune néonatale	Kamphuis, M., N. Paridaans, et al. (2016). "Lower-dose intravenous immunoglobulins for the treatment of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a cohort study." <i>Transfusion</i> 56(9): 2308-2313.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie allo-immune néonatale	Kanhai, H. H., L. Porcelijn, et al. (1996). "Antenatal care in pregnancies at risk of alloimmune thrombocytopenia: report of 19 cases in 16 families." <i>European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology</i> 68(1-2): 67-73.	Devis inapproprié
Thrombopénie allo-immune néonatale	Kaplan, C., M. F. Murphy, et al. (1998). "Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: antenatal therapy with ivIgG and steroids--more questions than answers. European Working Group on FMAIT." <i>British Journal of Haematology</i> 100(1): 62-65.	Devis inapproprié
Thrombopénie allo-immune néonatale	Lakkaraja, M., J. C. Jin, et al. (2016). "Blood group A mothers are more likely to develop anemia during antenatal intravenous immunoglobulin treatment of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia." <i>Transfusion</i> 56(10): 2449-2454.	Comparateur inadéquat

Thrombopénie allo-immune néonatale	Lakkaraja, M., R. L. Berkowitz, et al. (2016). "Omission of fetal sampling in treatment of subsequent pregnancies in fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia." <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i> 215(4): 471.e471-479.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie allo-immune néonatale	Lynch, L., J. B. Bussel, et al. (1992). "Antenatal treatment of alloimmune thrombocytopenia." <i>Obstetrics & Gynecology</i> 80(1): 67-71.	Pas de comparateur
Thrombopénie allo-immune néonatale	Mackenzie, F., J. Brennand, et al. (1999). "Management of fetal alloimmune thrombocytopenia-a less invasive option?" <i>Journal of Obstetrics & Gynaecology</i> 19(2): 119-121.	Devis inapproprié
Thrombopénie allo-immune néonatale	Pacheco, L. D., R. L. Berkowitz, et al. (2011). "Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a management algorithm based on risk stratification." <i>Obstetrics & Gynecology</i> 118(5): 1157-1163.	Type de document inadéquat
Thrombopénie allo-immune néonatale	Paridaans, N. P., M. M. Kamphuis, et al. (2015). "Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Immunoglobulin to Prevent Fetal Intracranial Hemorrhage in Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: A Randomized Trial." <i>Fetal Diagnosis & Therapy</i> 38(2): 147-153.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie allo-immune néonatale	Radder, C. M., H. Beekhuizen, et al. (2004). "Effect of maternal anti-HPA-1a antibodies and polyclonal IVIG on the activation status of vascular endothelial cells." <i>Clinical & Experimental Immunology</i> 137(1): 216-222.	Devis inapproprié
Thrombopénie allo-immune néonatale	Raju, U. and P. Arora (2004). "Neonatal Immune Thrombocytopenia." <i>Medical Journal Armed Forces India</i> 60(4): 333-336.	Devis inapproprié
Thrombopénie allo-immune néonatale	Rayment, R., S. J. Brunskill, et al. (2011). "Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia." <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (5): CD004226.	RS plus récente disponible
Thrombopénie allo-immune néonatale	Rink, B. D., B. Gonik, et al. (2013). "Maternal hemolysis after intravenous immunoglobulin treatment in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia." <i>Obstetrics & Gynecology</i> 121(2 Pt 2 Suppl 1): 471-473.	Pas de comparateur
Thrombopénie allo-immune néonatale	Ronzoni, S., J. Keunen, et al. (2018). "Management and Neonatal Outcomes of Pregnancies with Fetal/Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: A Single-Center Retrospective Cohort Study." <i>Fetal Diagnosis & Therapy</i> 18: 18.	Comparateur inadéquat
Thrombopénie allo-immune néonatale	Sainio, S., K. Teramo, et al. (1999). "Prenatal treatment of severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia." <i>Transfusion Medicine</i> 9(4): 321-330.	Devis inapproprié
Thrombopénie allo-immune néonatale	Silver, R. M., T. F. Porter, et al. (2000). "Neonatal alloimmune thrombocytopenia: antenatal management." <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i> 182(5): 1233-1238.	Devis inapproprié
Thrombopénie allo-immune néonatale	Spencer, J. A. and R. F. Burrows (2001). "Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: a literature review and statistical analysis." <i>Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology</i> 41(1): 45-55.	Devis inapproprié
Thrombopénie allo-immune néonatale	te Pas, A. B., E. Lopriore, et al. (2007). "Postnatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: the role of matched platelet transfusion and IVIG." <i>European Journal of Pediatrics</i> 166(10): 1057-1063.	Devis inapproprié

Thrombopénie allo-immune néonatale	Tiblad, E., I. Olsson, et al. (2003). "Experiences with fetomaternal alloimmune thrombocytopenia at a Swedish hospital over a 10-year period." <i>Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica</i> 82(9): 803-806.	Devis inapproprié
Thrombopénie allo-immune néonatale	van den Akker, E. S., D. Oepkes, et al. (2007). "Noninvasive antenatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: safe and effective." <i>BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology</i> 114(4): 469-473.	Devis inapproprié
Thrombopénie allo-immune néonatale	Van Der Lugt, N. M., M. M. Kamphuis, et al. (2015). "Neonatal outcome in alloimmune thrombocytopenia after maternal treatment with intravenous immunoglobulin." <i>Blood Transfusion</i> 13(1): 66-71.	Pas de comparateur
Thrombopénie allo-immune néonatale	Ward, M. J., J. Pauliny, et al. (2006). "Long-term effects of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia and its antenatal treatment on the medical and developmental outcomes of affected children." <i>American Journal of Perinatology</i> 23(8): 487-492.	Effet des IgIV confondu dans le groupe de traitement
Thrombopénie allo-immune néonatale	Winkelhorst, D., D. Oepkes, et al. (2017). "Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: evidence based antenatal and postnatal management strategies." <i>Expert Review of Hematology</i> 10(8): 729-737.	Type de document inadéquat
Thrombopénie allo-immune néonatale	Yinon, Y., M. Spira, et al. (2006). "Antenatal noninvasive treatment of patients at risk for alloimmune thrombocytopenia without a history of intracranial hemorrhage." <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i> 195(4): 1153-1157.	Comparateur inadéquat
Générale	Perez, E. E., J. S. Orange, et al. (2017). "Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence." <i>Journal of Allergy & Clinical Immunology</i> 139(3S): S1-S46.	Qualité méthodologique insuffisante
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Magro, L., E. Forcade, et al. (2017). "[Management of the chronic graft versus host disease: Guidelines from the Francophone society of bone marrow transplantation and cellular therapies (SFGM-TC)]." <i>Bulletin du Cancer</i> 104(12S): S145-S168.	Ce GPC ne répond aux critères d'inclusion.
Purpura post-transfusionnel et thrombopénie immune	HAS (Haute Autorité de Santé) (2015). "Recommandation de bonne pratique; Transfusion de plaquettes : produits, indications." N° ISBN : 978-2-11-139104-8	Ce GPC ne répond aux critères d'inclusion.

ANNEXE D

Évaluation de la qualité méthodologique des documents

Tableau D-1 Qualité méthodologique des ECRA selon la grille CASP-ECRA

Questions		Alpay 1999		Dagoglu 1995		Elalfy 2011		Miqdad 2004		Nasseri 2006	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	0,5	0	0,5	0	0,5	0	0,5	0	0,5	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucune information		Aucune information		Aucun conflit d'intérêts		Aucune information		Aucune information	
Total de oui (questions 1 à 11)		6,5	7	6,5	6	6,5	6	7,5	7	7,5	7

Questions		Pishva 2000		Rübo 1992		Santos 2013		Smits-Wintjens 2011		Tanyer 2001	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	0	0	0,5	0	1	1	1	1	0	0
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	0	0	0,5	0	0	0	0	0	0,5	1
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucune information		Aucune information		Aucun conflit d'intérêts		Aucun conflit d'intérêts		Aucune information	
Total de oui (questions 1 à 11)		4	3	6	5	8	8	9	9	5,5	6

Questions		Van Klink 2016		Dooren 1994		Deka 2013		Cordonnier 2003		Winston 1993	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1

6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	0	0	0	0,5	0	0	0	1	1	1
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucun conflit d'intérêts		Aucune information		Aucun conflit d'intérêts		Aucun conflit d'intérêts		Supporté par une subvention de recherche de Sandoz	
Total de oui (questions 1 à 11)		6	5	5	5,5	4	4	8	8	8	8

Questions		Vacca 2018		Molica 1996		Chapel 1991		CGSICLL 1988		Boughton 1995	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	0	0	0	0	0	0	0,5	0	0	0
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0

11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	1	1	0,5	1	1	0	1	0	0,5	0,5
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucun conflit d'intérêts		Supporté par une subvention de recherche de Sclavo		Recherche financée par Baxter Healthcare		Recherche financée par Baxter Healthcare		Analyse statistique effectuée par un employé de Sandoz	
Total de oui (questions 1 à 11)		7	6	3,5	4	4	2	7,5	6	6,5	5,5

Questions		Musto 1995		Sullivan 1990		Feinstein 1999		Wolff 1993		Jacobs 1994	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	0	0	1	0	0,5	1	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0	0	0	0	1	0	0	0,5	0	0
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	0	0	0	1	1	0	0	0,5	0	1
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	0,5	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucune information		Supporté par une subvention de recherche de Cutter Biologiques, Miles Incorporated		Supporté par une subvention de recherche de Miles Laboratories, de la Bayer Corporation.		Supporté en partie par une subvention de recherche de l'Institut de recherche Sandoz		Les Ig utilisées pour cette étude provenaient d'un don de Sandoz	
Total de oui (questions 1 à 11)		1,5	2	5	6	6,5	6	6	7	4	4

Questions		Godeau 2002		Ünsal 2004		Jahnke 1994		Scaradavou 2007		El Alfy 2006	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0	1	0	0	1	1	1	1	0	0
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	0,5	1	0	1	0	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucun conflit d'intérêts		Aucune information		Aucun conflit d'intérêts		Supporté par une subvention de recherche d'Ambrulatory Pharmaceuticals		Aucune information	
Total de oui (questions 1 à 11)		7	6	2,5	3	7	7	5	5	3	4

Questions		Hedlund-Treutiger 2003		Albayrak 1994		Blanchette 1993		Blanchette 1994		Celik 2013	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	0	0	0	0	0,5	0,5	0	0	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucune information		Aucune information		Aucune information		Aucun conflit d'intérêts		Aucune information	
Total de oui (questions 1 à 11)		4	5	4	6	7,5	6,5	5	5	7	7

Questions		Duru 2002		Erduran 2003		Fujisawa 2000		Alioglu 2013		Farahmandinia 2010	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0

10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	1	1	0	1	1	0	1	0	0	1
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucune information		Aucune information		Aucune information		Aucun conflit d'intérêts		Aucune information	
Total de oui (questions 1 à 11)		6	8	4	5	6	6	6	5	2	3

Questions		Koochakzadeh 2018		Papagianni 2011		Shahgholi 2008		Son 2008		Tarantino 2006	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucun conflit d'intérêts		Aucune information		Aucun conflit d'intérêts		Aucune information		Supporté par Nabi	
Total de oui (questions 1 à 11)		6	7	3	4	8	8	3	4	6	7

Questions		Elalfy 2017		Heitink-Polle 2018		Khalifa 1993		Ozsoylu 1993		Rosthoj 1996	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0,5
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucun conflit d'intérêts		Deux des auteurs de l'étude sont des employés de Sanquin Blood Supply		Aucune information		Les Ig utilisées pour cette étude provenaient d'un don de Sandoz		Sandoz a fourni les Ig utilisées dans l'étude et un soutien pour la planification de l'étude	
Total de oui (questions 1 à 11)		7	7	9	9	7	7	3	4	8	7,5

Questions		Ancona 2002		Voto 1995	
		1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	0	0	0	0
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	0	1	0	0

4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	0	0	0	0
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0	0	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	0	0
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	0	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	0	0	1	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	1	1	1	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucune information		Aucune information	
Total de oui (questions 1 à 11)		5	6	5	4

Tableau D-2 Qualité méthodologique des études de cohorte selon la grille CASP-cohorte

Questions		Fan 2016		Sankaran 2016		Bian 2019		Blouin 2005		Al-Alaiyan 2014	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1
5a/b	Les auteurs ont-ils tenu compte de tous les facteurs confusionnels importants? Les auteurs ont-ils tenu compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et/ou dans leur analyse?	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
6 b	Le suivi des sujets était-il assez long?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7 et 8	Quels sont les résultats? Quelle est la précision des résultats?	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1

11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	1	1	1	1	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	1	1
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
12	En quoi cette étude pourrait-elle influencer sur la pratique?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucun conflit d'intérêts		Aucun conflit d'intérêts		Aucun conflit d'intérêts		Aucune information		Aucun conflit d'intérêts	
Total de « oui »		6	6	5	5	7	7	7	6	3	5

Questions		Beken 2014		Corvaglia 2012		Demirel 2011		Mukhopadhyay 2003		Ulm 1999	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0
5a/b	Les auteurs ont-ils tenu compte de tous les facteurs confusionnels importants? Les auteurs ont-ils tenu compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et/ou dans leur analyse?	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
6 b	Le suivi des sujets était-il assez long?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7 et 8	Quels sont les résultats? Quelle est la précision des résultats?	0	0,5	1	1	0	0	0	0	0,5	1
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	1	1	0,5	0,5	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0
12	En quoi cette étude pourrait-elle influencer sur la pratique?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucune information		Aucun conflit d'intérêts		Aucune information		Aucune information		Aucune information	
Total de « oui »		3	2,5	3,5	5,5	6	6	4	3	5,5	6

Questions		Voto 1997		Compagno 2014		Paxton 2016		Blombery 2011		Schmidt-Hieber 2009	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	1	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
5a/b	Les auteurs ont-ils tenu compte de tous les facteurs confusionnels importants? Les auteurs ont-ils tenu compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et/ou dans leur analyse?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1
6 b	Le suivi des sujets était-il assez long?	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1
7 et 8	Quels sont les résultats? Quelle est la précision des résultats?	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	s. o.	s. o.	s. o.	s.o.	0	0	0	0	0	0
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
12	En quoi cette étude pourrait-elle influencer sur la pratique?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucune information		Aucune information		Aucune information		Aucune information		Aucune information	
Total de « oui »		2	1,5	3	4	4	6	3	4	3	5

Questions		Ichihara 2011		Klaesson 1995		Federici 1998		Akbaram 2011		Baronci 2006	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
5a/b	Les auteurs ont-ils tenu compte de tous les facteurs confusionnels importants? Les auteurs ont-ils tenu	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et/ou dans leur analyse?										
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
6 b	Le suivi des sujets était-il assez long?	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0
7 et 8	Quels sont les résultats? Quelle est la précision des résultats?	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	0	0	0	0	s. o.	s. o.	1	1	1	1
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
12	En quoi cette étude pourrait-elle influencer sur la pratique?	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucune information		Aucune information		Aucune information		Aucune information		Aucune information	
Total de « oui »		3	3	2	3	8	7	5	6	5	6

Questions		Demircioglu 2009		Gereige 2000		Hord 1993		Kane 2010		Kumar 2005	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
5a/b	Les auteurs ont-ils tenu compte de tous les facteurs confusionnels importants? Les auteurs ont-ils tenu compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et/ou dans leur analyse?	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
6 b	Le suivi des sujets était-il assez long?	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
7 et 8	Quels sont les résultats? Quelle est la précision des résultats?	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1

12	En quoi cette étude pourrait-elle influencer sur la pratique?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucune information		Aucune information		Aucune information		Aucune information		Aucune information	
Total de « oui »		6	7	3	3	6	6	7	8	6	7

Questions		Tarantino 1999		Bakchoul 2014		Kornfeld 1996		Sun 2016		Wang 2017	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,5
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1
5a/b	Les auteurs ont-ils tenu compte de tous les facteurs confusionnels importants? Les auteurs ont-ils tenu compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et/ou dans leur analyse?	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6 b	Le suivi des sujets était-il assez long?	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7 et 8	Quels sont les résultats? Quelle est la précision des résultats?	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	1	1	s. o.	s. o.	s. o.	0	1	1	1	1
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
12	En quoi cette étude pourrait-elle influencer sur la pratique?	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucune information		Aucun conflit d'intérêts		Aucune information		Aucun conflit d'intérêts		Aucun conflit d'intérêts	
Total de « oui » (items 1 à 5 b)		6	7	5	4	4	3	8	8	5	6,5

Questions		Kim 2019		Rajajee 2014		Dervenoulas 2001		Robson 1991		Sundin 2012	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1
5a/b	Les auteurs ont-ils tenu compte de tous les facteurs confusionnels importants? Les auteurs ont-ils tenu compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et/ou dans leur analyse?	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
6 b	Le suivi des sujets était-il assez long?	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0
7 et 8	Quels sont les résultats? Quelle est la précision des résultats?	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	1	0	0	1	1	1	0	1	1	1
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	1	1	s. o.	0	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	1	1
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
12	En quoi cette étude pourrait-elle influencer sur la pratique?	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucun conflit d'intérêts		Aucun conflit d'intérêts		Aucune information		Aucune information		Aucune information	
Total de « oui »		8	9	3	3	5	5	2	2	7	8

Questions		Ammann 2016		Sullivan 1998		Donga 2017	
		1	2	1	2	1	2
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	1	1	1	1	1	1
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	1	1	0	0	0	0
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	0	0	0	0	0	0
5a/b	Les auteurs ont-ils tenu compte de tous les facteurs confusionnels importants? Les auteurs ont-ils tenu	1	1	1	0	0	0

	compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et/ou dans leur analyse?						
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	1	1	1	1	0	0
6 b	Le suivi des sujets était-il assez long?	1	1	1	1	1	1
7 et 8	Quels sont les résultats? Quelle est la précision des résultats?	1	1	1	1	1	1
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	1	1	1	1	1	1
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	1	1	1	1	1	1
12	En quoi cette étude pourrait-elle influencer sur la pratique?	1	1	1	1	1	1
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucune information		Aucune information		Les auteurs de l'étude sont des employés d'Emergent BioSolutions	
Total de « oui »		11	11	10	10	8	8

Tableau D-3 Qualité méthodologique des revues systématiques selon la grille R-AMSTAR

Évaluateurs	Raanani 2009 (GCSH)		Raanani 2009 (Cancer)		Raanani 2008		Sokos 2002		Liu 2006	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	3	3	3	3	4	4	2	2	3	4
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	4	4	4	4	4	4	1	1	3	4
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	3	4	3	4	4	4	2	2	4	3
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	4	3	4	2	3	2	1	1	2	1
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	3	3	3	3	4	4	1	1	1	3
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	4	4	4	3	4	4	2	3	4	4
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	3	1	3	1	2	4	1	1	4	4
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	3	1	3	1	2	1	1	1	3	3
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	3	1	4	1	4	2	1	1	1	1
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	1	1	1	2	3	2	1	1	1	1

11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	2	2	1	1	1	2	3	2	2	2
Total (4 max. points par question)	33	27	33	25	35	33	16	16	28	30
Pourcentage moyen	68 %		66 %		77 %		36 %		66 %	

	Windegger 2017		Zwiers 2018		Wong 2013		Beck 2005		Chen 2008	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	2	2	4	4	4	4	3	4	3	4
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	1	1	4	4	4	3	4	3	4	4
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	3	4	3	3,5	4	4	4	4	4	4
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	2	1	4	4	4	2	4	2	3	2
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	1	1	4	4	1	2	2	1,5	4	4
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	2	4	4	4	1	1	1	4	4	4
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	1	1	4	4	1	1	4	1	3	4
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	1	1	4	4	1	1	3	2	3	3
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	1	1	4	4	4	4	3	4	4	3
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	1	1	2	4	1	2	1	4	1	4
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	3	2	1	2	3	1	3	1	4	3
Total (4 max. points par question)	18	19	38	41,5	28	27	32	30,5	37	39
Pourcentage moyen	42 %		90 %		63 %		71 %		86 %	

	Lioger 2019		Baker 2019		Winkelhorst 2017	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	3	4	3	4	3	3
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	1	2	1	3,5	4	4
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	4	4	3	3	4	3
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	3	2	2	2	3	2
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	4	4	2	1,5	2	2

6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	3	4	2	4	2	4
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	3	3,5	3	4	3	4
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	3	2	4	2	3	3
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	4	4	1	1	1	1
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	1	4	1	1	1	3
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	3	3,5	2	2,5	2	3
Total (4 max. points par question)	32	37	24	28,5	28	32
Pourcentage moyen	78 %		60 %		68 %	

Tableau D-4 Qualité méthodologique des guides de pratique clinique selon la grille AGREE II-GRS

	CANADA 2018		ROYAUME-UNI 2011		AUSTRALIE 2018		PEREZ 2017		EICHHORST 2015		TERPOS 2015		NCCC 2016		OSCIER 2012	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Processus d'élaboration des recommandations	7	5	5	5	7	6	5	4	3	4	5	6	7	7	6	6
2. Style de présentation	7	6	7	5	6	7	5	4	5	5	4	5	5	6	6	6
3. Intégralité de l'information rapportée	4	4	4	3	2	3	2	2	2	4	3	4	7	7	5	6
4. Validité clinique	6	6	6	6	4	5	4	4	5	5	5	6	7	7	6	7
Sommes	24	21	22	19	19	21	16	14	15	18	17	21	26	27	23	25
Moyennes	22,5/28		20,5/28		20/28		15/28		16,5/28		19,5/28		26,5/28		24/28	

	SCHUH 2018		DIGNAN 2016		MAGRO 2017		CARPENTER 2015		ULLMANN 2016		COLLINS 2013		BARRINGTON 2018		HILL 2017 (primaire)	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Processus d'élaboration des recommandations	6	7	6	6	5	3	6	6	4	5	3	4	6	6	6	6
2. Style de présentation	6	6	7	6	3	3	5	5	4	4	6	6	6	5	6	7
3. Intégralité de l'information rapportée	6	7	6	7	2	1	3	4	3	4	3	3	5	4	5	5
4. Validité clinique	6	7	6	7	5	5	5	6	6	5	4	5	6	5	6	7
Sommes	24	27	25	26	15	12	19	21	17	19	16	18	23	20	23	25
Moyennes	25,5/28		25,5/28		13,5/28		20/28		18/28		17/28		21,5/28		24/28	

	HILL 2017 (secondaire)		LADOGANA 2017		NICE 2016		CBO 2011		LEGALT 2018		HAS 2015		NEW 2016		ESCOURT 2017	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Processus d'élaboration des recommandations	6	6	6	6	7	7	7	7	6	7	5	3	6	7	6	7

2. Style de présentation	6	6	4	5	5	6	5	4	6	5	6	4	6	7	7	7
3. Intégralité de l'information rapportée	5	5	3	4	7	7	5	6	7	7	1	2	4	4	4	5
4. Validité clinique	6	6	5	5	7	7	6	6	7	6	4	4	5	5	5	6
Sommes	23	23	18	20	26	27	23	23	26	25	16	13	21	23	22	25
Moyennes	23/28		19/28		26,5/28		23/28		25,5/28		14,5/28		22/28		23,5/28	

	NEUNERT 2011		PROVAN 2010		QUEENSLAND 2018		CORTEY 2017		LIEBERMAN 2019		DE MATTIA 2010		DE MEL 2017		EMERY 2013	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Processus d'élaboration des recommandations	7	7	6	7	6	6	3	3	7	6	5	5	3	2	6	5
2. Style de présentation	7	7	5	6	3	4	2	2	7	7	4	3	4	3	7	7
3. Intégralité de l'information rapportée	6	6	5	6	4	3	2	1	5	5	4	4	2	1	3	5
4. Validité clinique	6	7	5	6	6	5	3	3	6	6	5	5	4	4	6	6
Sommes	26	27	21	25	19	18	10	9	25	24	18	17	13	10	22	23
Moyennes	26,5/28		23/28		18,5/28		9,5/28		24,5/28		17,5/28		11,5/28		22,5/28	

	FRANCHINI 2015		GARCIA- MARCO 2017		GROOT 2017		HUTH-KÜHNE 2009		KRUSE- JARRES 2017		KUMAR 2018		LIUMBRUNO 2009		LOGGETTO 2013	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Processus d'élaboration des recommandations	4	4	5	3	6	7	6	4	6	6	5	4	4	2	5	6
2. Style de présentation	3	5	3	2	7	6	6	7	4	6	3	4	4	2	5	5
3. Intégralité de l'information rapportée	2	1	3	3	6	5	3	2	3	3	4	4	2	1	5	4
4. Validité clinique	4	5	3	3	6	5	5	5	5	3	5	4	3	2	5	5
Sommes	13	15	14	11	25	23	20	18	18	18	17	16	13	7	20	20
Moyennes	14,5/28		12,5/28		24/28		19,5/28		18/28		16,5/28		10/28		20/28	

	OZELO 2018		STYCZYNSKI 2016		WEISSINGER 2012	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2
1. Processus d'élaboration des recommandations	4	6	5	5	4	3
2. Style de présentation	5	5	4	5	4	4
3. Intégralité de l'information rapportée	5	5	3	4	3	3
4. Validité clinique	5	5	4	5	4	5
Sommes	19	21	16	19	15	15
Moyennes	20/28		17,5/28		15/28	

ANNEXE E

Tableaux d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Tableau E-1 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des adultes ayant reçu une autogreffe de cellules souches hématologiques

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des adultes ayant reçu une autogreffe de cellules souches hématologiques?						
Population : Adultes ayant reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques						
Intervention : IgIV						
Comparaison : Aucun traitement						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS aucun traitement	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Taux d'infection	Aucune différence SS	N = 170 (1 ECRA) N = 240 (1 étude de cohorte rétrospective)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 2 études Plan d'étude : un ECRA et une étude de cohorte rétrospective Risque de biais : élevé; aucune étude réalisée avec un placebo ou en double insu; dans l'étude de cohorte les patients traités par IgIV sont plus à risque de faire des infections que le groupe comparateur, de plus le choix d'utiliser des IgIV est dépendant des préférences du médecin, dans l'ECRA les patients ont soit reçu une autogreffe soit un traitement myélosuppresseur pour traiter un cancer hématologique sans aucune randomisation selon les conditions clinique des patients; dans les deux études un traitement de prévention contre les infections est utilisé pour l'ensemble des participants Précision : Puissance statistique potentiellement insuffisante	Modéré
			Cohérence	Modéré	L'amplitude des effets ne peut être comparée, car les taux d'infection entre les 2 études ne sont que très légèrement différents.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est nul et l'amplitude de l'effet dans les deux études est faible.	
			Généralisabilité	Elevé	2 études effectuées aux États-Unis ou en Australie et réalisées sur une population adaptée (autogreffe de cellules souches hématopoïétique)	

Tableau E-2 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants et des adultes ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématologiques

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants et des adultes ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques?							
Population : Enfants et adultes ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques							
Intervention : IgIV							
Comparaison : Aucun traitement ou placebo							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS aucun traitement ou placebo	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Taux d'infection par différents pathogènes	Différence SS en faveur des IgIV (2 ECRA et 1 étude de cohorte prospective) Aucune différence SS (2 ECRA et 2 études de cohortes prospectives)	N = 861 (4 ECRA) N = 349 (3 études de cohortes prospectives)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 7 études Plan d'étude : ECRA et ECRNA Risque de biais : élevé (1 seule étude réalisée avec insu; dans 3 ECRA et 3 ECRNA les traitements entre les groupes IgIV et les groupes comparateurs sont différents [ex : traitement immunosupresseur différents entre les groupes ou utilisation antifongique dans le groupe comparateur seulement], dans 2 ECRA les patients de l'étude ont reçu une allogreffe ou une autogreffe sans spécification dans les analyses et une étude de cohorte ne spécifie pas l'origine de la greffe; utilisation d'autres traitements de prévention contre les infections dans 2 ECRA) Précision : Puissance statistique potentiellement adéquate	Modéré	
			Cohérence	Modérée			L'amplitude des effets est variable selon les études, car les taux d'infection sont améliorés dans 2 études et inchangés dans les deux autres.
			Impact clinique de l'intervention	Modérée			L'impact est positif voir nul et l'amplitude de l'effet des IgIV sur les taux d'infection est faible. L'effet potentiellement des IgIV pourrait dépendre de l'environnement du patient et des traitements de préventions.
			Généralisabilité	Elevé			Toutes les études ont été réalisées sur une population adaptée (toutefois certaines études mélangent les allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétique). 3 études réalisées aux États-Unis, 3 en Europe et 1 au Japon.
Maladie du greffon contre l'hôte	Différence SS en faveur des IgIV (2 ECRA et 1 étude de cohorte prospective) Aucune différence SS (2 ECRA et 1 étude de cohorte prospective)	N = 861 (4 ECRA) N = 262 (2 études de cohortes prospectives)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 6 études Plan d'étude : ECRA et ECRNA Risque de biais : modéré à élevé (1 seule étude réalisée avec insu; dans 3 ECRA et 2 ECRNA, les traitements entre les groupes IgIV et les groupes comparateurs sont différents [ex : traitement immunosupresseur différents entre les groupes ou utilisation antifongique dans le groupe comparateur seulement], dans 2 ECRA les patients de l'étude ont reçu une allogreffe ou une autogreffe sans spécification dans les analyses et une étude de cohorte ne spécifie pas l'origine de la greffe; utilisation d'un	Insuffisant	

					traitement de prévention contre la maladie du greffon contre l'hôte dans 3 ECRA) Précision : Puissance statistique semble adéquate	
			Cohérence	Faible	L'amplitude de l'effet des Iglv sur la maladie du greffon contre l'hôte est variable entre les études mais la direction est la même.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact est positif mais l'amplitude de l'effet des Iglv sur la maladie du greffon contre l'hôte semble faible à modéré et pourrait dépendre de l'environnement du patient et des traitements de préventions.	
			Généralisabilité	Modérée	Les 6 études ont été réalisées sur une population adaptée (toutefois certaines études mélangent les allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétique).	
Taux de survie	Différence SS en faveur des IglV (1 ECRA) Aucune différence SS (3 ECRA et 2 études de cohortes prospectives)	N = 861 (4 ECRA) N = 262 (2 études de cohortes)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 6 études Plan d'étude : ECRA et ECRNA Risque de biais : modéré à élevé (1 seule étude réalisée avec insu; dans 3 ECRA et 2 ECRNA, les traitements entre les groupes IglV et les groupes comparateurs sont différents [ex : traitement immunosupresseur différents entre les groupe ou utilisation antifongique dans le groupe comparateur seulement], dans 2 ECRA les patients de l'étude ont reçu une allogreffe ou une autogreffe sans spécification dans les analyses et une étude de cohorte ne spécifie pas l'origine de la greffe; utilisation de traitement de prévention contre les infections et contre la maladie du greffon contre l'hôte dans l'ensemble des études) Précision : Puissance statistique semble adéquate	Modéré
			Cohérence	Modérée	L'amplitude de l'effet ne peut être comparée, mais les conclusions des études indiquent que le taux de survie n'est pas différent entre les groupes IglV et les comparateurs.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique sur le taux de survie est négatif ou nul et l'amplitude de l'effet est faible.	
			Généralisabilité	Modérée	Les 6 études ont été réalisées sur une population adaptée (toutefois certaines études mélangent les allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétique).	

Tableau E-3 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'anémie aplasique

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'anémie aplasique?							
Population : Personnes atteintes d'anémie aplasique							
Intervention : IgIV (traitement adjuvant à une thérapie immunosuppressive avec cyclosporine A + globuline anti-thymocytes)							
Comparaison : aucun traitement (seulement une thérapie immunosuppressive avec cyclosporine A + globuline anti-thymocytes)							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS aucun traitement	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Taux de réponse hématologique	Différence SS en faveur des IgIV 3 mois après le traitement Aucune différence SS 6 et 12 mois après le traitement	N = 61 (1 étude de cohorte)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : étude de cohorte rétrospective Risque de biais : élevé Précision : potentiellement inadéquate pour détecter de faibles différences	Faible	
			Cohérence	s. o.			s.o (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Modéré			L'impact est positif mais l'amplitude semble faible à modérée. Effet potentiellement transitoire seulement (aucun effet passé 3 mois, même si tendance en faveur des IgIV à 6 et 12 mois après le traitement).
			Généralisabilité	Faible			Étude chinoise effectuée sur un seul site. Recrutement d'enfants avec anémie aplasique sévère à très sévère (donc résultats non applicable aux cas adultes ou moins sévères).
Taux d'infections et d'infections sévères	Différence SS en faveur des IgIV pour le taux d'infections après 6 mois Différence SS en faveur des IgIV pour le taux d'infections sévères après 6 mois	N = 61 (1 étude de cohorte)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : cohorte rétrospective Risque de biais : élevé (aucune analyse de régression pour tenir compte des facteurs potentiellement confondants) Précision : semble adéquate (différences statistiquement significatives même si 61 patients au total)	Faible	
			Cohérence	s. o.			s. o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Modéré			Impact positif de l'intervention, mais amplitude variable (faible à élevée).
			Généralisabilité	Faible			Étude chinoise effectuée sur un seul site. Recrutement d'enfants avec anémie aplasique sévère à très sévère (donc résultats non applicable aux cas adultes ou moins sévères).
Taux de mortalité associé à une infection	Aucune différence SS	N = 61 (1 étude de cohorte)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : étude de cohorte rétrospective Risque de biais : élevé (aucune analyse de régression pour tenir compte des facteurs potentiellement confondants) Précision : potentiellement inadéquate pour détecter de faibles différences (61 patients au total)	Faible	
			Cohérence	s. o.			s. o. (1 seule étude)

			Impact clinique de l'intervention	Faible	Aucun effet
			Généralisabilité	Faible	Étude chinoise effectuée sur un seul site. Recrutement d'enfants avec anémie aplasique sévère à très sévère (donc résultats non applicable aux cas adultes ou moins sévères).

Tableau E-4 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'anémie hémolytique auto-immune

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'anémie hémolytique auto-immune?						
Population : Personnes atteintes d'anémie hémolytique auto-immune						
Intervention : IgIV + méthylprednisolone						
Comparaison : méthylprednisolone						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV + méthylprednisolone VS méthylprednisolone	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Rémission complète après traitement et rechute	Aucune différence SS	N = 45 (1 étude de cohorte)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : étude de cohorte rétrospective Risque de biais : élevé (aucune analyse de régression pour tenir compte des facteurs potentiellement confondants) Précision : potentiellement inadéquate pour détecter de faibles différences (moins de 50 patients dont seulement 13 ont reçu des IgIV)	Faible
			Cohérence	s. o.	s. o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Aucun impact clinique de l'intervention	
			Généralisabilité	Faible	Étude chinoise effectuée sur un seul site. Recrutement d'enfants seulement (donc résultats non applicable aux cas adultes). 29,4 % des cas inclus ont un syndrome d'Evans (mais aucune distinction n'est faite à cet égard dans les résultats).	

Tableau E-5 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de la maladie hémolytique du nouveau-né (traitement postnatal)

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de la maladie hémolytique du nouveau-né (traitement postnatal)?							
Population : Personnes atteintes de la maladie hémolytique du nouveau-né							
Intervention : IgIV + photothérapie ou IgIV seules							
Comparaison : photothérapie ou aucun traitement							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV + photothérapie VS photothérapie	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Nombre de patients nécessitant une exsanguino-transfusion	Aucune différence SS (3 ECRA et 4 études de cohortes rétrospectives) Différence SS en faveur des IgIV (7 ECRA et 1 étude de cohortes; RR de 0,135 à 0,364)	N = 698 (10 ECRA) N = 344 (5 études de cohortes)	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité d'études : 15 études Plan d'étude : ECRA et études de cohortes rétrospective Risque de biais : modéré (faible pour 2 ECRA de bonne qualité méthodologique effectués avec placebo et en double insu; élevé pour les autres ECRA et les études de cohortes, notamment pour la sélection et la répartition aléatoire des patients) Précision : généralement adéquate (mais ECRA de Pishva 2000 avec moins de 50 patients, potentiellement inadéquate pour détecter de faibles différences)	Modéré	
			Cohérence	Modérée			L'amplitude et la direction de l'effet sont variables entre les études. Les études avec un plus faible risque de biais et qui précisent avoir utilisé une photothérapie intensive ont toutefois une amplitude et une direction de l'effet similaire (aucun effet).
			Impact clinique de l'intervention	Faible			Impact clinique positif avec une amplitude allant de nulle à élevée. Les études avec un plus faible risque de biais et qui précisent avoir utilisé une photothérapie intensive ont toutefois une amplitude de l'effet similaire (nulle).
			Généralisabilité	Élevée			Aucune étude réalisée en Amérique du Nord, seulement 3 études européennes, alors que la majorité des études ont été réalisées au moyen-orient. Les 2 ECRA de bonne qualité méthodologique ont toutefois été réalisés au Brésil et aux Pays-Bas. Études effectuées en majorité sur des cas d'incompatibilité Rh seulement (9) ou ABO seulement (3), peu d'études sur des populations mixtes (3). Majorité des études effectuées sur un seul site.
Nombre de patients nécessitant une transfusion sanguine	Aucune différence SS (5 ECRA et 3 études de cohortes) Différence SS en faveur de la photothérapie seule pour ce qui est du nombre moyen de transfusions sanguines par patient	N = 299 (5 ECRA) N = 344 (5 études de cohortes)	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité d'études : 10 études Plan d'étude : ECRA et études de cohortes rétrospectives Risque de biais : modéré (faible pour 1 ECRA de bonne qualité méthodologique effectué avec placebo et en double insu; élevé pour les autres ECRA et les études de cohortes, notamment pour la sélection et la répartition aléatoire des patients) Précision : généralement adéquate (mais 3 ECRA avec moins de 50 patients, potentiellement insatisfaisant pour détecter de faibles différences)	Modéré	

	(2 études de cohortes)		Cohérence	Élevée	Amplitude et direction de l'effet généralement similaires entre les études (tous les ECRA retenus et 3/5 études de cohortes).	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Impact clinique nul dans la majorité des études (tous les ECRA retenus et 3/5 études de cohortes).	
			Généralisabilité	Modérée	Aucune étude réalisée en Amérique du Nord, alors que la majorité des études ont été réalisées au moyen-orient. L'ECRA de bonne qualité méthodologique a toutefois été réalisé aux Pays-Bas. Études effectuées en majorité sur des cas d'incompatibilité Rh seulement (6) ou ABO seulement (3), peu d'études sur des populations mixtes (1).	
Durée de la photothérapie	Différence SS en faveur des IglV (6 ECRA; durée de photothérapie ou nombre de patients traités plus faible) Différence SS en faveur de la photothérapie seule (2 étude de cohortes; durée de photothérapie plus faible) Aucune différence SS (4 ECRA et 3 études de cohortes rétrospectives)	N = 694 (10 ECRA) N = 344 (5 études de cohortes)	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité d'études : 15 études Plan d'étude : ECRA et études de cohortes rétrospectives Risque de biais : modéré (faible pour 2 ECRA de bonne qualité méthodologique effectués avec placebo et en double insu; élevé pour les autres ECRA et les études de cohortes, notamment pour la sélection et la répartition aléatoire des patients) Précision : généralement adéquate (2 ECRA avec moins de 50 patients, potentiellement insatisfaisant pour détecter de faibles différences)	Modéré
			Cohérence	Modérée	L'amplitude et la direction de l'effet sont variables entre les études. Les études avec un plus faible risque de biais et qui précisent avoir utilisé une photothérapie intensive ont toutefois une amplitude et une direction de l'effet similaire (aucun effet).	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Impact clinique positif avec une amplitude allant de nulle à modérée. Les études avec un plus faible risque de biais et qui précisent avoir utilisé une photothérapie intensive ont toutefois une amplitude de l'effet similaire (nulle).	
			Généralisabilité	Modérée	Aucune étude réalisée en Amérique du Nord, seulement 3 études européennes et 1 étude en Amérique du Sud, alors que la majorité des études ont été réalisées au moyen-orient. Les 2 ECRA de bonne qualité méthodologique ont toutefois été réalisés au Brésil et aux Pays-Bas. Études effectuées en majorité sur des cas d'incompatibilité Rh seulement (0) ou ABO seulement (3), peu d'études sur des populations mixtes (3).	
Durée de l'hospitalisation	Différence SS en faveur des IglV (4 ECRA; durée de l'hospitalisation plus faible de 23,48 heures à 6 jours) Différence SS en faveur de la photothérapie seule (2 études de cohortes rétrospectives; durée de	N = 561 (7 ECRA) N = 205 (2 études de cohortes)	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité d'études : 9 études Plan d'étude : ECRA et études de cohortes rétrospectives Risque de biais : modéré (faible pour 2 ECRA de bonne qualité méthodologique effectués avec placebo et en double insu; élevé pour les autres ECRA et les études de cohortes, notamment pour la sélection et la répartition aléatoire des patients) Précision : généralement adéquate (mais potentiellement insatisfaisante dans 1 ECRA où l'on observe une tendance)	Modéré
			Cohérence	Modérée	L'amplitude et la direction de l'effet sont variables entre les études. Les études avec un plus faible risque de biais et qui	

	l'hospitalisation plus faible de 43,44 à 96 heures) Aucune différence SS (3 ECRA)			précisent avoir utilisé une photothérapie intensive ont toutefois une amplitude et une direction de l'effet similaire (aucun effet).
		Impact clinique de l'intervention	Faible	Impact clinique variable entre les études avec une amplitude allant de nulle à modérée. Les études avec un plus faible risque de biais et qui précisent avoir utilisé une photothérapie intensive ont toutefois un impact clinique similaire (nulle).
		Généralisabilité	Modérée	Aucune étude réalisée en Amérique du Nord, alors que la majorité des études ont été réalisées au moyen-orient. Les 2 ECRA de bonne qualité méthodologique ont toutefois été réalisés au Brésil et aux Pays-Bas. Études effectuées en majorité sur des cas d'incompatibilité Rh seulement (4) ou ABO seulement (2), peu d'études sur des populations mixtes (2).

Tableau E-6 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de la maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus (traitement prénatal)

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de la maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus (traitement prénatal)?						
Population : Personnes atteintes de la maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus						
Intervention : IgIV + transfusion intra-utérine						
Comparaison : transfusion intra-utérine						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV + transfusion intra-utérine VS transfusion intra-utérine	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Nombre de transfusions intra-utérines	Aucune différence SS (2 ECRA, et 1 ECRNA) Aucune différence SS pour le nombre de patients ayant reçu plus de 2 transfusions intra-utérines (1 étude de cohorte)	N = 54 (2 ECRA) N = 34 (1 ECRNA) N = 69 (1 étude de cohorte)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 4 études Plan d'étude : ECRA, ECRNA comparé à une cohorte historique et étude de cohorte rétrospective Risque de biais : élevé (ECRA de faible qualité méthodologique, pas d'insu ou de placebo, répartition aléatoire d'1 ECRA pas suivie à la lettre, manque d'information sur la sélection et la répartition aléatoire des patients) Précision : potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences (1 seule étude avec plus de 50 patients)	Faible
			Cohérence	Très élevée	Amplitude et direction de l'effet similaires entre les études	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Impact clinique nul	
			Généralisabilité	Modérée	Aucune étude réalisée en Amérique du Nord, 2 études européennes, 1 étude sud-américaine, 1 étude indienne. Toutes les études ont été effectuées sur un seul site. Cas très sévères d'allo-immunisation foeto-maternelle, non applicable aux cas moins sévères.	
Mortalité in utero	Aucune différence SS (1 ECRA et 1 ECRNA)	N = 20 (1 ECRA)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 2 études	Insuffisant

	Différence SS en faveur des IgIV (1 étude de cohorte; RR de 0,39)	N = 34 (1 ECRNA) N = 69 (1 étude de cohorte)			<p>Plan d'étude : ECRA, ECRNA comparé à une cohorte historique et étude de cohorte rétrospective</p> <p>Risque de biais : élevé (1 ECRA de faible qualité méthodologique, pas de placebo, pas d'insu, manque d'information sur la sélection et la répartition aléatoire des patients)</p> <p>Précision : potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences (1 seule étude avec plus de 50 patients)</p>	
			Cohérence	Faible	L'amplitude de l'effet ne peut être comparé et les conclusions ne sont pas les mêmes entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Impact clinique allant de nul à élevé (diminution de plus de 50 % du taux de mortalité <i>in utero</i>).	
			Généralisabilité	Modérée	Aucune étude réalisée en Amérique du Nord, 2 études européennes, 1 étude sud-américaine. Toutes les études ont été effectuées sur un seul site. Cas très sévères d'allo-immunisation foeto-maternelle, non applicable aux cas moins sévères.	
Nombre de patients nécessitant une exsanguino-transfusion après la naissance	Aucune différence SS (1 ECRA, 1 ECRNA et 1 étude de cohorte rétrospective)	N = 20 (1 ECRA) N = 34 (1 ECRNA) N = 69 (1 étude de cohorte)	Qualité méthodologique	Faible	<p>Quantité d'études : 4 études</p> <p>Plan d'étude : ECRA, ECRNA comparé à une cohorte historique et étude de cohorte rétrospective</p> <p>Risque de biais : élevé (ECRA de faible qualité méthodologique, pas d'insu ou de placebo, répartition aléatoire d'1 ECRA pas suivie à la lettre, manque d'information sur la sélection et la répartition aléatoire des patients)</p> <p>Précision : potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences (1 seule étude avec plus de 50 patients)</p>	Faible
			Cohérence	Très élevée	Amplitude et direction de l'effet similaires entre les études	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Impact clinique allant de nul à faible (tendance à une diminution du nombre d'exsanguino-transfusions avec les IgIV)	
			Généralisabilité	Modérée	Aucune étude réalisée en Amérique du Nord, 2 études européennes, 1 étude sud-américaine. Toutes les études ont été effectuées sur un seul site. Cas très sévères d'allo-immunisation foeto-maternelle, non applicable aux cas moins sévères.	
Nombre de patients nécessitant une transfusion sanguine après la naissance	Aucune différence SS (1 ECRA) Aucune différence SS pour le nombre moyen de transfusions sanguines par patient (1 ECRNA)	N = 20 (1 ECRA) N = 34 (1 ECRNA)	Qualité méthodologique	Faible	<p>Quantité d'études : 2 études</p> <p>Plan d'étude : ECRA et ECRNA comparé à une cohorte historique</p> <p>Risque de biais : élevé (1 ECRA de faible qualité méthodologique, pas de placebo, pas d'insu, manque d'information sur la sélection et la répartition aléatoire des patients)</p> <p>Précision : potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences (1 seule étude avec plus de 50 patients)</p>	Faible
			Cohérence	Élevée	Amplitude et direction de l'effet similaires entre les études	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Aucun impact clinique	

			Généralisabilité	Modérée	Aucune étude réalisée en Amérique du Nord, 1 étude européenne, 1 étude sud-américaine. Toutes les études ont été effectuées sur un seul site. Cas très sévères d'allo-immunisation foeto-maternelle, non applicable aux cas moins sévères.	
Niveau d'hématocrite à la naissance	Aucune différence SS (1 ECRA et 1 ECRNA)	N = 54 (2 ECRA)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 4 études Plan d'étude : ECRA, ECRNA comparé à une cohorte historique et étude de cohorte rétrospective Risque de biais : élevé (ECRA de faible qualité méthodologique, pas d'insu ou de placebo, répartition aléatoire d'1 ECRA pas suivie à la lettre, manque d'information sur la sélection et la répartition aléatoire des patients) Précision : potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences (1 seule étude avec plus de 50 patients)	Faible
	Différence SS en faveur des IgV (1 ECRA)	N = 34 (1 ECRNA)				
	Aucune différence SS pour le nombre de patients avec un niveau d'hématocrite néonatal < 31 % (1 étude de cohorte rétrospective)	N = 69 (1 étude de cohorte)				
			Cohérence	Faible	Amplitude et direction de l'effet variables entre les études	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Impact clinique allant de nul à faible	
			Généralisabilité	Modérée	Aucune étude réalisée en Amérique du Nord, 2 études européennes, 1 étude sud-américaine, 1 étude indienne. Toutes les études ont été effectuées sur un seul site. Cas très sévères d'allo-immunisation foeto-maternelle, non applicable aux cas moins sévères.	

Tableau E-7 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants et des adultes atteints d'un cancer hématopoïétique

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgV et des IgSC, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des patients atteints d'un cancer hématologique associé à une hypogammaglobulinémie?						
Population : Patients adultes atteints d'un cancer hématologique associé à une hypogammaglobulinémie (leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple ou lymphome non-Hodgkinien)						
Intervention : IgV						
Comparaison : Aucun traitement ou placebo						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgV VS aucun traitement ou placebo	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Taux d'infection	Différence SS en faveur des IgV (5 ECRA, 1 étude de cohorte rétrospective)	N = 2302 (5 ECRA) N = 92 (1 étude de cohortes prospectives)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 6 études Plan d'étude : 5 ECRA à devis croisé ou non et 1 étude de cohorte rétrospective Risque de biais : modéré (3 ECRA réalisés en insu, 4 études sur les leucémies lymphoïdes chroniques, 1 étude sur les myélomes multiples et 1 seule sur les cancers hématologiques en général; 2 ECRA ont une adhésion au traitement faible à long terme; pas de prise en compte d'autres types d'infection que bactérienne ou analyse groupée des infections dans 4 études)	Modéré

				Précision : semble suffisante (différence statistiquement significative)
			Cohérence	Élevé L'amplitude de l'effet des IgIV sur le taux d'infection est similaire dans les 5 ECRA et la direction est la même.
			Impact clinique de l'intervention	Élevé L'impact clinique des IgIV est positif et l'amplitude de l'effet est modérée.
			Généralisabilité	Élevé 6 études sont réalisées sur une population adaptée (cancer hématologique et hypogammaglobulinémie ou avec une histoire d'infection récurrente) toutefois, 4 études sur les leucémies lymphoïdes chroniques, 1 étude sur les myélomes multiples et 1 seule sur les cancers hématologiques en général. Toutes les études ont recruté uniquement des adultes.

Tableau E-8 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un syndrome de von Willebrand acquis

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'hémophilie acquise?						
Population : Personnes atteintes d'hémophilie acquise (syndrome de von Willebrand acquis, à la suite d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée [GMSI])						
Intervention : IgIV (en prévention ou traitement d'épisodes de saignements)						
Comparaison : Desmopressine (DDAVP) (en prévention ou traitement d'épisodes de saignements)						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS desmopressine ou concentrés de FVIII/vWF	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Temps de saignement	Différence significative en faveur des IgIV chez les patients avec GMSI à IgG (1 essai clinique croisé, normalisation pendant 15 jours vs 4 heures) Pas de normalisation du temps de saignement avec les IgIV comparativement à la desmopressine chez les patients avec GMSI à IgM (1 essai clinique croisé)	N = 10 (1 étude de cohorte)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : essai clinique croisé Risque de biais : modéré (ordre des traitements non randomisé [IgIV toujours données en dernier recours, lorsque les autres traitements n'ont pas fonctionné], peu de détails sur les caractéristiques des patients) Précision : semble adéquate (seulement 8 patients avec GMSI à IgG mais les différences entre les traitements sont claires; seulement 2 patients avec GMSI à IgM, potentiellement insatisfaisante pour détecter de faibles différences)	Faible
			Cohérence	s. o.	s. o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Effet plus soutenu avec les IgIV (15 jours) qu'avec les comparateurs (4 heures)	
			Généralisabilité	Faible	Étude italienne effectuée sur 2 sites. Recrutement de patients avec syndrome de von Willebrand acquis et avec gammopathie monoclonale de signification (pourrait ne pas être applicable aux patients sans gammopathie). Résultats obtenus seulement chez les patients avec GMSI à IgG et non à IgM. Seulement 10 cas étudiés, pourrait ne pas être généralisable à d'autres population (caractéristiques qui restent à préciser). Population adulte seulement.	

Niveau de FVIII/vWF	Différence significative en faveur des IgV chez les patients avec GMSI à IgG (1 essai clinique croisé, normalisation pendant 15 jours vs 4 heures) Aucune différence significative pour la normalisation du niveau de FVIII/vWF avec les IgV comparativement à la desmopressine chez les patients avec GMSI à IgM (1 essai clinique croisé)	N = 10 (1 essai croisé à répartition non aléatoire)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : essai clinique croisé Risque de biais : modéré (ordre des traitements non randomisé (IgV toujours données en dernier recours, lorsque les autres traitements n'ont pas fonctionnés), peu de détails sur les caractéristiques des patients) Précision : semble adéquate (seulement 8 patients avec GMSI à IgG mais les différences entre les traitements sont claires; seulement 2 patients avec GMSI à IgM, potentiellement insatisfaisante pour détecter de faibles différences)	Faible
			Cohérence	s. o.	s. o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Effet plus soutenu avec les IgV (15 jours) qu'avec les comparateurs (4 heures)	
			Généralisabilité	Faible	Étude italienne effectuée sur 2 sites. Recrutement de patients avec syndrome de von Willebrand acquis et avec gammopathie monoclonale de signification (pourrait ne pas être applicable aux patients sans gammopathie). Résultats obtenus seulement chez les patients avec GMSI à IgG et non à IgM. Seulement 10 cas étudiés, pourrait ne pas être généralisable à d'autres population (caractéristiques qui restent à préciser). Population adulte seulement.	

Tableau E-9 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes du syndrome d'Evans

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes du syndrome d'Evans?							
Population : Enfants atteints du syndrome d'Evans							
Intervention : IgIV + corticothérapie							
Comparaison : corticothérapie							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV + corticothérapie VS corticothérapie	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Réponse au traitement (complète ou complète et partielle)	Aucune différence SS	N = 27 (1 étude de cohorte)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : cohorte rétrospective Risque de biais : élevé (aucune analyse de régression pour tenir compte des facteurs potentiellement confondants) Précision : potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences (27 patients au total dont seulement 7 traités avec les IgIV)	Faible	
			Cohérence	s. o.			s.o. (1 seule étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			Impact clinique nul
			Généralisabilité	Modérée			Étude française effectuée sur 32 sites. Recrutement d'enfants âgés de moins de 15 ans seulement (donc résultats non applicable aux cas adultes). Exclusion des patients dont le syndrome est diagnostiqué dans le cadre d'une autre pathologie (lupus, déficit immunitaire constitutionnel, VIH, greffe de cellules souches hématopoïétiques)

Tableau E-10 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un syndrome hémolytique et urémique

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des patients atteints d'un syndrome hémolytique et urémique?						
Population : Personnes atteintes d'un syndrome hémolytique et urémique						
Intervention : IgIV + traitement usuel (transfusions de globules rouges et dialyse péritonéale)						
Comparaison : traitement usuel (transfusions de globules rouges et dialyse péritonéale)						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS pas de traitement	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Nombre de jours avec un décompte lymphocytaire élevé	Aucune différence SS (1 étude de cohorte rétrospective)	N = 18 (1 étude de cohorte)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : étude de cohorte rétrospective Risque de biais : élevé; le traitement par IgIV des patients dépend de leur décompte plaquettaire. De plus les IgIV sont données en association au vesoin avec une transfusion de globules rouges et une dialyse péritonéale.	Faible

Nombre de jours nécessitant une dialyse					Précision : potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences.
			Cohérence	s. o.	s. o. (1 étude)
	Nombre de jours avec une thrombopénie		Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique des IgIV comme option de traitement supplémentaire dans le cas d'un syndrome hémolytique et urémique est nul.
	Durée de l'hospitalisation		Généralisabilité	Modérée	L'étude a été réalisée aux États-Unis sur une population adaptée mais seulement chez des enfants très jeunes.

Tableau E-11 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un purpura thrombotique thrombocytopenique

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des patients atteints d'un purpura thrombotique thrombocytopenique?						
Population : Personnes atteintes d'un purpura thrombotique thrombocytopenique						
Intervention : IgIV + traitement usuel (échanges plasmatiques, stéroïdes, antiplaquettaire)						
Comparaison : traitement usuel (échanges plasmatiques, stéroïdes, antiplaquettaire)						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS pas de traitement	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Taux de rémission	Aucune différence SS (1 étude de cohorte rétrospective)	N = 44 (1 étude de cohorte)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : étude de cohorte rétrospective Risque de biais : élevé; l'étude présente des groupes non homogènes, de plus l'ensemble des participants sont également traités avec des stéroïdes, des agents antiplaquettaire et des transfusions plasmatiques. Précision : puissance statistique potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences	Faible
Taux de rechute			Cohérence	s. o.		
Taux de mortalité			Impact clinique de l'intervention	Faible		
Nombre moyen de transfusions plasmatiques nécessaire pour conduire à une rémission			Généralisabilité	Modérée		

Tableau E-12 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes ou d'un syndrome hémophagocytaire

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des patients atteints d'un syndrome hémophagocytaire?							
Population : Personnes atteintes d'un syndrome hémophagocytaire							
Intervention : IgIV							
Comparaison : étoposide + cyclosporine + dexaméthasone							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS étoposide + cyclosporine + dexaméthasone	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Bonne réponse au traitement	Aucune différence SS (1 étude de cohorte rétrospective)	N = 40 (1 étude de cohorte)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : étude de cohorte rétrospective Risque de biais : élevé; changement de traitement au cours de l'étude en cas d'échec et traitement par dexaméthasone dans les deux groupes sans précision dans les analyses Précision : potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences	Faible	
			Cohérence	s. o.			s. o. (1 étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique des IgIV comme traitement du syndrome hémophagocytaire est nul.
			Généralisabilité	Faible			Étude réalisée en Inde sur une population adaptée, mais seulement chez des enfants.

Tableau E-13 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes adultes atteintes de thrombopénie induite par une infection virale

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des patients atteints de thrombopénie induite par une infection virale?							
Population : Personnes atteintes de thrombopénie induite par une infection virale							
Intervention : IgIV							
Comparaison : placebo ou anti-D							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS placebo	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Décompte plaquettaire moyen	Différence SS en faveur des IgIV (1 ECRA)	N = 12 (1 ECRA)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : ECRA à devis croisé Risque de biais : modéré; faible observance thérapeutique des participants Précision : semble adéquate (seulement 12 participants, mais différence statistiquement significative)	Faible	
			Cohérence	s. o.			s. o. (1 étude)
			Impact clinique de l'intervention	Modéré			L'impact clinique est positif et l'amplitude de l'effet est élevée (augmentation de près de 8 fois du décompte plaquettaire).
			Généralisabilité	Faible			1 étude de très petite taille réalisée aux États-Unis sur une population adaptée. Aucune femme n'a toutefois complété l'étude.
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS Ig anti-D	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Décompte plaquettaire moyen	Aucune différence SS (1 ECRA)	N = 9 (1 ECRA)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : ECRA à devis croisé Risque de biais : modéré Précision : potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences (seulement 9 participants)	Faible	
			Cohérence	s. o.			s. o. (1 étude)
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique est positif, mais l'amplitude de l'effet des IgIV est faible comparativement aux Ig anti-D.
			Généralisabilité	Faible			1 étude de très petite taille réalisée aux États-Unis sur une population adaptée.

Tableau E-14 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints de thrombopénie immune aiguë (comparateur : aucun traitement)

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints de thrombopénie immune aiguë?						
Population : Enfants atteints de thrombopénie immune aiguë						
Intervention : IgIV						
Comparaison : aucun traitement (observation)						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS aucun traitement	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Taux de réponse dans les 3 premiers jours après le traitement	Différence SS en faveur des IgIV (2 ECRA; RR de 1,60 à 2,19)	N = 73 (2 ECRA) N = 48 (1 étude de cohorte)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 3 études Plan d'étude : ECRA Risque de biais : modéré à élevé (pas d'insu, répartition aléatoire peu détaillée et à risque de biais, 2 ECRA de qualité méthodologique moyenne, 1 ECRA de faible qualité méthodologique) Précision : semble adéquate (2 ECRA avec peu de patients, mais suffisant pour voir une différence, 1 ECRA avec 200 participants)	Élevé
			Cohérence	Très élevée	L'amplitude de l'effet est similaire et la direction est la même.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	Impact clinique élevé (augmentation rapide du décompte plaquettaire au-dessus du seuil à haut risque de saignement)	
			Généralisabilité	Élevée	2 études multisite (1 au Canada, 1 en Égypte) 1 étude réalisée en Turquie	
Taux de réponse 1 mois après le traitement	Différence SS en faveur des IgIV (2 ECRA; RR de 1,34 à 1,67) Aucune différence SS (1 ECRA)	N = 238 (2 ECRA) N = 48 (1 étude de cohorte)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 3 études Plan d'étude : ECRA Risque de biais : modéré à élevé (pas d'insu, répartition aléatoire peu détaillée et à risque de biais, 2 ECRA de qualité méthodologique moyenne, 1 ECRA de faible qualité méthodologique) Précision : semble adéquate (2 ECRA avec peu de patients, mais suffisant pour voir une différence, 1 ECRA avec 200 participants)	Modéré
			Cohérence	Modérée	L'amplitude et la direction de l'effet sont variables entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique est positif (effet soutenu des IgIV pendant le 1 ^{er} mois après le traitement)	
			Généralisabilité	Élevée	2 études multisite (1 au Pays-Bas, 1 en Égypte). 1 étude réalisée en Turquie.	
Taux de réponse complète 3 mois après le traitement	Différence SS en faveur des IgIV (1 ECRA; RR de 1,24)	N = 200 (1 ECRA)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : ECRA Risque de biais : modéré (pas d'insu, répartition aléatoire peu détaillée, qualité méthodologique moyenne)	Faible

					Précision : semble adéquate (2 ECRA avec peu de patients, mais suffisant pour voir une différence, 1 ECRA avec 200 participants)	
			Cohérence	s. o.	s. o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Impact clinique positif, mais faible amplitude	
			Généralisabilité	Modérée	1 étude multisite (Pays-Bas)	
Taux de réponse complète plus de 6 mois après le traitement	Aucune différence SS (2 ECRA, 1 étude de cohorte rétrospective)	N = 238 (2 ECRA) N = 33 (1 étude de cohorte)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 3 études Plan d'étude : ECRA et étude de cohorte rétrospective Risque de biais : modéré à élevé (pas d'insu, répartition aléatoire peu détaillée et à risque de biais, 2 ECRA de qualité méthodologique moyenne, 1 étude de cohorte de faible qualité méthodologique) Précision : semble adéquate (1 ECRA avec 200 participants et un très faible IC à 95 %)	Modéré
			Cohérence	Très élevée	L'amplitude et la direction de l'effet sont semblables entre les études	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Impact clinique nul	
			Généralisabilité	Modérée	1 seule étude multisite (Pays-Bas). 2 études réalisées en Turquie (population potentiellement différente).	

Tableau E-15 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints de thrombopénie immune aiguë (comparateur : prednisone ou prednisolone)

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints de thrombopénie immune aiguë?							
Population : Enfants atteints de thrombopénie immune aiguë							
Intervention : IgIV							
Comparaison : prednisone ou prednisolone							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS prednisone ou prednisolone	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Taux de réponse dans les 2 premiers jours après le traitement	Différence SS en faveur des IgIV (3 ECRA)	N = 199 (3 ECRA)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 3 études Plan d'étude : ECRA Risque de biais : modéré à élevé (pas d'insu, répartition aléatoire peu détaillée et à risque de biais, 1 ECRA de qualité méthodologique moyenne, 1 ECRA de faible qualité méthodologique) Précision : semble adéquate (2 ECRA avec peu de patients, mais suffisant pour voir une différence)	Modéré	
			Cohérence	Élevée			Les amplitudes ne peuvent être comparées, mais la direction de l'effet est la même.
			Impact clinique de l'intervention	Élevé			Impact clinique positif (effet rapide des IgIV)
			Généralisabilité	Modérée			1 étude multisite 1 étude réalisée au Japon, 1 en Turquie)
Taux de réponse 3 jours et plus après le traitement	Aucune différence SS (3 ECRA [Blanchette 1993; Blanchette 1994; Fujisawa 2000]) Différence SS en faveur des IgIV (1 ECRA, augmentation du décompte plaquettaire de 2,6 à 5 fois [Khalifa 1993]);	N = 236 (4 ECRA)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 3 études Plan d'étude : ECRA Risque de biais : modéré à élevé (pas d'insu, répartition aléatoire peu détaillée et à risque de biais, 2 ECRA de qualité méthodologique moyenne, 2 ECRA de faible qualité méthodologique) Précision : potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences (seulement 2 ECRA avec plus de 50 participants)	Modéré	
			Cohérence	Modérée			L'amplitude de l'effet est variable, mais la direction est la même entre les études
			Impact clinique de l'intervention	Élevé			Impact clinique positif, mais l'amplitude de l'effet est faible comparativement au comparateur.
			Généralisabilité	Élevée			3 études multisite 2 études réalisées au Canada, 1 au Japon et 1 en Égypte

Tableau E-16 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints de thrombopénie immune aiguë (comparateur : méthylprednisolone)

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints de thrombopénie immune aiguë?						
Population : Enfants atteints de thrombopénie immune aiguë						
Intervention : IgIV						
Comparaison : méthylprednisolone						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS méthylprednisolone	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Taux de réponse dans les 2 premiers jours après le traitement	Différence SS en faveur des IgIV, peu importe la dose (1 ECRA et 1 étude de cohortes rétrospectives, RR de 1,72 à 4,15) (1 ECRA, diminution d'1 jour du temps médian avec un décompte plaquettaire < 30 x 10 ⁹ /l) (1 étude de cohorte rétrospective, augmentation de 3,13 fois du décompte plaquettaire moyen) Aucune différence (3 ECRA)	N = 268 (4 ECRA) N = 123 (2 études de cohortes)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 6 études Plan d'étude : ECRA et études de cohortes rétrospectives Risque de biais : modéré à élevé (aucun insu et répartition aléatoire peu détaillée, 1 ECRA de qualité méthodologique moyenne, 3 ECRA de faible qualité méthodologique, 2 études de cohortes de faible qualité méthodologique) Précision : semble adéquate (2 ECRA avec plus de 50 participants, mais suffisant pour voir une différence, 1 ECRA avec plus de 100 participants)	Modéré
			Cohérence	Modérée	L'amplitude de l'effet est variable entre les études mais la direction est généralement la même.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique est positif, mais l'amplitude est faible entre les IgIV et la méthylprednisolone.	
			Généralisabilité	Élevée	1 étude multi-sites. 2 études réalisées aux États-Unis, 1 à Puerto-Rico, 1 en Turquie, 1 en Égypte, 1 au Japon.	
Taux de réponse 3 à 4 jours après le traitement	Aucune différence, peu importe la dose (4 ECRA) Différence SS en faveur des IgIV (1 ECRA; RR de 1,28) Différence non SS en faveur des IgIV (3 ECRA et 1 étude de cohorte rétrospective)	N = 385 (8 ECRA) N = 61 (1 étude de cohorte)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 9 études Plan d'étude : ECRA et étude de cohorte rétrospective Risque de biais : modéré à élevé (pas d'insu, répartition aléatoire peu détaillée et à risque de biais dans le cas de Duru 2002, 2 ECRA de qualité méthodologique moyenne, 4 ECRA de faible qualité méthodologique, 3 études de cohortes de faible qualité méthodologique) Précision : semble adéquate (4 ECRA avec peu de participants [moins de 50], mais 3 études de cohorte avec 87 à 232 participants)	Modéré
			Cohérence	Très élevée	L'amplitude et la direction de l'effet sont généralement semblables entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique est positif, mais l'amplitude est faible entre les deux traitements.	
			Généralisabilité	Élevée	1 étude multi-sites	

					2 études réalisées aux États-Unis, 4 en Turquie, 1 en Égypte, 1 au Danemark, 1 au Japon		
Taux de réponse 1 semaine ou plus après le traitement	Aucune différence, peu importe la dose de méthylprednisolone (6 ECRA et 3 études de cohortes rétrospectives) Tendance en faveur des IgIV comparativement à la méthylprednisolone pulsée (1 ECRA)	N = 246 (7 ECRA) N = 490 (3 études de cohortes)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 10 études Plan d'étude : ECRA et études de cohortes rétrospectives Risque de biais : modéré (pas d'insu, répartition aléatoire peu détaillée et à risque de biais dans le cas de Duru 2002, 3 ECRA de qualité méthodologique moyenne, 4 ECRA de faible qualité méthodologique, 3 études de cohortes de faible qualité méthodologique) Précision : semble adéquate (5 ECRA avec peu de participants [moins de 50], mais 3 études de cohorte avec 87 à 232 participants)	Élevé	
			Cohérence	Très élevée			L'amplitude et la direction de l'effet sont similaires entre les études.
			Impact clinique de l'intervention	Élevé			L'impact clinique est positif, mais l'amplitude est faible entre les 2 traitements.
			Généralisabilité	Modérée			Études effectuées sur un seul site. 7 études réalisées en Turquie, 1 en Égypte, 1 au Danemark, 1 en Italie.

Tableau E-17 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints de thrombopénie immune aiguë (comparateur : Ig anti-D)

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints de thrombopénie immune aiguë?									
Population : Enfants atteints de thrombopénie immune aiguë									
Intervention : IgIV									
Comparaison : Ig anti-D									
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS Ig anti-D	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve			
			Critères	Appréciation	Commentaires				
Taux de réponse dans les 2 premiers jours après le traitement	Aucune différence SS (5 ECRA et 1 étude de cohorte rétrospective)	N = 441 (7 ECRA)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 8 études Plan d'étude : ECRA et étude de cohorte rétrospective Risque de biais : modéré à élevé (1 seule étude à double insu [Koochakzadeh 2018], répartition aléatoire peu détaillée et à risque de biais dans certains cas (selon facteur Rh pour un groupe seulement), peu de détails sur le suivi ou les doses administrées dans certaines études, 2 ECRA de qualité méthodologique moyenne, 5 ECRA de faible qualité méthodologique) Précision : semble adéquate	Modéré			
	Aucune différence SS pour le décompte plaquettaire moyen (1 ECRA)	N = 27 (1 cohorte)					Cohérence	Élevée	L'amplitude est variable entre les études, mais la direction est généralement semblable.
	Différence SS en faveur des IgIV comparativement à la dose de 50 µg/kg d'anti-D (1 ECRA; RR d'environ 1,5)						Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique est positif (effet rapide), mais l'amplitude est faible entre les 2 traitements.
	Différence SS en faveur des IgIV pour le décompte plaquettaire moyen comparativement à la dose de 50 et 75 µg/kg d'anti-D (1 ECRA; augmentation de 3,18 à 3,3 fois)						Généralisabilité	Modérée	1 étude réalisée aux États-Unis, 3 en Turquie, 3 en Iran et 1 en Corée.
Taux de réponse 3 à 4 jours après le traitement	Différence SS en faveur des IgIV (2 ECRA; RR de 1,29)	N = 459 (6 ECRA)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 6 études Plan d'étude : ECRA Risque de biais : modéré à élevé (1 seule étude à double insu [Koochakzadeh 2018], répartition aléatoire peu détaillée et à risque de biais dans certains cas (selon facteur Rh pour un groupe seulement), peu de détails sur le suivi ou les doses administrées dans certaines études) Précision : semble adéquate	Modéré			
	Différence SS en faveur des IgIV pour le décompte plaquettaire moyen (1 ECRA; augmentation de 1,40 fois)						Cohérence	Modérée	L'amplitude de l'effet ne peut être comparée, mais le taux de réponse est légèrement différent entre les études
	Aucune différence SS (2 ECRA)						Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique est positif, mais l'amplitude est faible entre les 2 traitements.

	Aucune différence SS pour le décompte plaquettaire moyen		Généralisabilité	Modérée	1 étude réalisée au Canada, 1 en Turquie, 3 en Iran et 1 en Corée.	
Taux de réponse 1 semaine ou plus après le traitement	Aucune différence SS (4 ECRA et 3 études de cohortes rétrospectives) Différence SS en faveur des IgIV (2 ECRA) Différence SS en faveur des Ig anti-D (1 ECRA)	N = 426 (7 ECRA) N = 179 (3 cohortes)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 10 études Plan d'étude : ECRA et études de cohortes rétrospectives Risque de biais : modéré à élevé (aucune étude à double insu, répartition aléatoire peu détaillée et à risque de biais dans certains cas (selon facteur Rh pour un groupe seulement), peu de détails sur le suivi ou les doses administrées dans certaines études) Précision : semble adéquate	Modéré
			Cohérence	Élevée	L'amplitude de l'effet ne peut être comparée, mais le taux de réponse est légèrement différent entre les études	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique est positif, mais l'amplitude est faible entre les 2 traitements.	
			Généralisabilité	Élevée	3 études réalisées aux États-Unis, 3 en Turquie, 2 en Iran, 1 en Corée et 1 en Grèce.	

Tableau E-18 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints de thrombopénie immune chronique

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints de thrombopénie immune chronique?						
Population : Enfants atteints de thrombopénie immune chronique						
Intervention : IgIV						
Comparaison : Ig anti-D ou dexaméthasone						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS Ig anti-D ou dexaméthasone	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Réponse complète au traitement	Aucune différence SS entre les IgIV et les Ig anti-D ou la dexaméthasone (2 ECRA)	N = 57 (2 ECRA)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 2 études Plan d'étude : ECRA Risque de biais : modéré à élevé 1 ECRA avec groupes de traitement non homogènes (seulement participants RH+ dans le groupe anti-D; 2 ECRA avec répétition ou non des traitements) Précision : potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences (2 études de petite taille, soit 23 et 34 participants)	Faible
			Cohérence	s. o.	s. o. (1 étude avec Ig anti-D comme comparateur et l'autre avec dexaméthasone comme comparateur)	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact des IgIV est positif, mais l'amplitude est faible entre les traitements.	
			Généralisabilité	Modérée	2 ECRA sont réalisées sur une population adaptée, 1 en Égypte et 1 en Suède	

Tableau E-19 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des adultes atteints de thrombopénie immune aiguë

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des adultes atteints de thrombopénie immune aiguë?						
Population : Personnes adultes atteints de thrombopénie immune aiguë						
Intervention : IgIV + prednisone ou IgIV seul						
Comparaison : corticostéroïdes						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV + prednisone VS corticostéroïdes	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Réponse complète au traitement	Aucune différence SS (2 ECRA et 1 étude de cohorte rétrospective)	N = 159 (2 ECRA) N = 77 (1 étude de cohorte)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 3 études Plan d'étude : 2 ECRA et 1 étude de cohorte rétrospective Risque de biais : modéré; 1 étude avec des groupes de traitement non homogènes; 1 étude avec un groupe ethnique différent présentant une sensibilité aux maladies collagènes vasculaires, 1 étude ayant perdu le suivi d'un nombre important de patient à long terme; 2 études de petite taille (77 et 43 personnes) Précision : semble adéquate	Modéré
			Cohérence	Élevée	L'amplitude des effets ne peut être comparée car l'efficacité des traitements est légèrement différente entre les études. Toutes le conclusion sur l'efficacité des IgIV dans la réponse complète aux traitements est la même entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevée	L'impact clinique des IgIV est positif, mais l'amplitude de l'effet est faible entre les traitements.	
			Généralisabilité	Modérée	Études réalisées sur une population adaptée. 1 étude avec un groupe ethnique différent présentant une sensibilité aux maladies collagènes vasculaires. 1 étude réalisée en France, 1 en Corée du Sud et 1 en Afrique du Sud.	
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV + prednisone VS méthylprednisolone + prednisone	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Temps moyen avant une réponse complète	Différence SS en faveur des IgIV vs corticostéroïde (1 ECRA et 1 cohorte rétrospective)	N = 116 (1 ECRA) N = 77 (1 étude de cohorte)	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité d'études : 2 études Plan d'étude : 1 ECRA et 1 étude de cohorte rétrospective Risque de biais : modéré; 1 étude avec des groupes de traitement non homogènes; 1 étude ayant perdu le suivi d'un nombre important de patient à long terme Précision : semble adéquate	Modéré
			Cohérence	Élevée	L'amplitude de l'effet est variable entre les 2 études, mais la direction est la même.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevée	L'impact clinique est positif et l'amplitude de l'effet des IgIV varie de faible à modérée.	
			Généralisabilité	Élevée	1 ECRA et 1 étude rétrospective sont réalisées sur une population adaptée.	

Tableau E-20 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des adultes atteints de thrombopénie immune chronique

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des adultes atteints de thrombopénie immune chronique?							
Population : Personnes adultes atteints de thrombopénie immune chronique							
Intervention : IgIV							
Comparaison : Ig anti-D							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS Ig anti-D	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Réponse complète au traitement	Aucune différence SS entre les IgIV et anti-D (1 ECRA)	N = 29 (1 ECRA)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : ECRA Risque de biais : élevé; groupes de traitement non homogène Précision : potentiellement insuffisante pour détecter une faible différence (seulement 29 participants)	Faible	
			Cohérence	s. o.			s. o. (1 étude)
			Impact clinique de l'intervention	Modérée			L'impact des IgIV est positif, mais l'amplitude de l'effet semble être faible entre les traitements.
			Généralisabilité	Faible			1 ECRA réalisé en Turquie sur une population adaptée

Tableau E-21 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des femmes enceintes atteintes de thrombopénie immune

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des femmes enceintes atteintes de thrombopénie immune?							
Population : Femmes enceintes atteintes de thrombopénie immune							
Intervention : IgIV							
Comparaison : aucun traitement ou corticostéroïde							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS aucun traitement ou corticostéroïdes	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Décompte plaquettaire maternel après l'accouchement	Aucune différence SS entre les IgIV et les corticostéroïdes (2 études de cohortes rétrospectives)	N = 290 (2 études de cohortes)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 2 études Plan d'étude : 2 études de cohortes rétrospectives Risque de biais : modéré à élevé (1 étude avec le choix du traitement dépendant des préférences du médecin et 1 étude où il y a traitement par IgIV s'il n'y a pas eu de réponse aux corticostéroïdes ou comme 1 ^{re} ligne de traitement) Précision : semble adéquate (mais 1 étude de petite taille avec seulement 55 participantes)	Modéré	
			Cohérence	Modérée			L'amplitude des effets ne peut être comparée mais la conclusion sur l'efficacité du traitement est la même.
			Impact clinique de l'intervention	Élevée			L'impact clinique est positif, mais l'amplitude de l'effet des IgIV est comparable à celui des corticostéroïdes.
			Généralisabilité	Élevée			1 étude réalisée au Canada et 1 étude réalisée en Chine. 2 études rétrospectives sont réalisées sur une population adaptée (femmes enceintes atteintes de thrombopénie immune).

Tableau E-22 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgIV sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints d'une thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants atteints d'une thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale?							
Population : Enfants atteints d'une thrombopénie allo-immune fœtale ou néonatale							
Intervention : IgIV							
Comparaison : Transfusion plaquettaire ou aucun traitement							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS transfusion plaquettaire ou aucun traitement	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Décompte plaquettaire à la naissance	Différence SS en faveur des IgIV (1 ECRNA comparé à une cohorte historique) Aucune différence SS (1 étude de cohorte rétrospective)	N = 21 (1 ECRNA) N = 17 (1 étude de cohorte)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 2 études Plan d'étude : ECRNA comparé à une cohorte historique et étude de cohorte rétrospective Risque de biais : modéré à élevé (1 étude dont le groupe contrôle correspond à des grossesses précédentes chez les mêmes femmes à l'étude et l'autre étude porte seulement sur des thrombopénies allo-immunes néonatales sévères et inattendues; 1 étude compare la transfusion de différents types de plaquettes en association ou non avec un traitement par des IgIV; 1 étude porte sur les nouveau-nés et l'autre sur le traitement des fœtus via le traitement des mères) Précision : potentiellement insuffisante pour d'écarter de faibles différences (études avec 17 et 21 participants seulement)	Insuffisant	
			Cohérence	Faible			L'amplitude de l'effet est variable entre les 2 études, mais la direction est la même.
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique est positif et l'amplitude de l'effet varie entre faible et modérée.
			Généralisabilité	Modérée			2 études réalisées en totalité ou en partie au Canada 2 études réalisées sur une population adaptée (nouveau-né ou fœtus atteints d'une thrombopénie allo-immune)

Tableau E-23 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgSC sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des adultes atteints d'un cancer hématologique (comparateur : aucun traitement)

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV et des IgSC, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants et des adultes atteints d'une des indications retenues?							
Population : patients adultes atteints d'un cancer hématologique associé à une hypogammaglobulinémie (leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple ou lymphome non-Hodgkinien)							
Intervention : IgSC							
Comparaison : Aucun traitement							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgIV VS aucun traitement	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Nombre moyen d'infections, d'infections graves, de jours d'hospitalisation pour une infection ou de jours de traitement par antibiotique	Différence SS en faveur des IgSC (1 ECRA)	N = 46 (1 ECRA)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : ECRA Risque de biais : modéré (1 ECRA de qualité méthodologique faible; aucun insu ou placebo; présente des traitements différents chez les patients (rituximab)) Précision : semble adéquate	Modéré	
			Cohérence	s. o.			s. o. (1 étude)
			Impact clinique de l'intervention	Élevé			L'impact clinique est positif et l'amplitude de l'effet est élevée.
			Généralisabilité	Modérée			1 ECRA avec des participants atteints d'un myélome multiple (potentiellement non généralisable aux autres types de cancer hématologiques. Étude réalisée en Italie.

Tableau E-24 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgSC sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des adultes atteints d'un cancer hématologique (comparateur : IgIV)

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV et des IgSC, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants et des adultes atteints d'une des indications retenues?						
Population : patients adultes atteints d'un cancer hématologique associé à une hypogammaglobulinémie (leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple ou lymphome non-Hodgkinien)						
Intervention : IgSC						
Comparaison : IgIV						
Paramètres de résultat	Efficacité des IgSC VS IgIV	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Incidence d'infections sérieuses dues à des bactéries	Différence SS en faveur des IgSC (1 étude de cohorte rétrospective)	N = 61 (1 étude de cohorte)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : étude de cohorte rétrospective Risque de biais : élevé (qualité méthodologique très faible) Précision : semble adéquate	Faible
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique est positif et l'amplitude de l'effet est modérée.	
			Généralisabilité	Modérée	Population adaptée (cancer hématologique et hypogammaglobulinémie ou avec une histoire d'infection récurrente) Étude incluant seulement des participants avec un lymphome non Hodgkinien	

Tableau E-25 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des IgSC sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques

Question de recherche : Quelle est l'efficacité des IgIV et des IgSC, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des enfants et des adultes atteints d'une des indications retenues?							
Population : enfants ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques							
Intervention : IgSC							
Comparaison : IgIV							
Paramètres de résultat	Efficacité des IgSC VS IgIV	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Taux de patients avec un niveau d'IgG supérieur à 4 g/l Nombre moyen d'infections cliniques	Aucune différence SS (1 étude de cohorte rétrospective)	N = 61 (1 étude de cohorte)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : étude de cohorte rétrospective Risque de biais : élevé (qualité méthodologique faible) Précision : potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences (seulement 12 participants dans le groupe IgSC)	Faible	
			Cohérence	s. o.			s. o. (1 étude)
			Impact clinique de l'intervention	Modéré			L'impact clinique est positif, mais l'amplitude de l'effet est faible entre les 2 traitements.
			Généralisabilité	Modérée			Population adaptée (greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques) Étude suédoise incluant seulement des enfants

ANNEXE F

Effets indésirables des IgIV rapportés dans les monographies

Tableau F-1 Effets indésirables rapportés dans les monographies des préparations d'immunoglobulines intraveineuses

Nom Commercial des Ig	Effets indésirables décrit dans la rubrique Mises en garde et précautions	Généralités des effets indésirables pour tous les produits d'immunoglobulines et pour toutes les indications	Effets indésirables lors des essais cliniques portant sur des indications hématologiques	Pharmacovigilance
GAMMAGARD LIQUID®	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction anaphylactique ainsi qu'une diminution de la tension artérielle surtout dans le cas de patients qui possèdent des anticorps anti-IgA ou qui présentent un déficit en IgA. - Effets indésirables graves de dysfonction rénale, en particulier avec les produits contenant du sucrose qui comprennent une insuffisance rénale aiguë, une nécrose tubulaire aiguë, une néphropathie tubulaire proximale et une néphrose osmotique. - Hémolyse et anémie hémolytique - Œdème pulmonaire non cardiogénique liée à la perfusion - Accidents thrombotiques et thromboembolique -Syndrome de méningite aseptique - Hyperprotéïnémie et augmentation de la viscosité sérique - Interférence avec les analyses de laboratoire 	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions légères à modérées en cas de perfusion d'IgIV : céphalées, fièvre, fatigue, frissons, bouffées vasomotrices, étourdissement, urticaire, respiration sifflante ou oppression, nausées, vomissement, tremblements, maux de dos, douleur thoracique, crampes musculaires et modification de la tension artérielle. - Observation de cas de méningites aseptiques réversibles, d'anémie hémolytique ou d'hémolyse réversible et de rares cas de réactions cutanées transitoires avec des Ig normales humaines. - Observation de cas d'augmentation de la créatininémie et/ou d'insuffisance rénale aiguë. - Très rarement : réactions thromboemboliques telles qu'un infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde. 	<ul style="list-style-type: none"> - Migraine et Céphalée, Nausées, Urticaire, Fatigue, Pyrexie et Frissons (Effets rapportés chez $\geq 1\%$ des sujets traités avec les IgIV.) 	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles hématologiques et du système lymphatique : hémolyse - Troubles du système immunitaire : choc anaphylactique, réaction anaphylactique et hypersensibilité - Troubles du système nerveux : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et tremblements - Troubles vasculaires : infarctus du myocarde, thrombose veineuse profonde et hypotension - Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : embolie pulmonaire, œdème pulmonaire et dyspnée - Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale - Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : hyperhidrose - Troubles généraux et réaction au point d'administration : douleur thoracique et frissons - Évaluation : réaction positive au test de Coombs, et diminution de la saturation en oxygène - Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention : atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion.
PRIVIGEN®	<ul style="list-style-type: none"> - Cas rares de réactions d'hypersensibilité particulièrement chez les patients avec des anticorps anti-IgA - Événement thromboembolique - Hémolyse, Anémie hémolytique retardée et 	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction de perfusion : hypersensibilité, céphalées, diarrhée, tachycardie, fièvre, fatigue, étourdissements, malaises, frissons bouffées vasomotrices, urticaire ou autres réactions cutanées, sifflements respiratoires ou autres malaises thoraciques, nausées, 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de méningite aseptique (1 patient) - Hémolyse (2 patients) - Maux de tête, pyrexie, anémie, hyperthermie, nausées, vomissements, épistaxis, hyperthermie, augmentation de la bilirubine conjuguée, 	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction de perfusion : hypersensibilité, changement de la tension artérielle, dyspnée, frissons et fièvre, tachycardie, malaise/douleur thoracique, bouffées vasomotrices - Hématologiques : anémie hémolytique, jaunisse/hyperbilirubinémie, hémoglobininurie/hématurie/chromaturie, insuffisance rénale aiguë

	<p>Dysfonction ou insuffisance rénale liée à l'hémolyse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cas rares de méningite aseptique - Dysfonction et insuffisance rénale aiguë, la néphropathie osmotique et le décès - Œdème pulmonaire non cardiogène (syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel TRALI) 	<p>vomissement, frisson solennel, lombalgie dorsalgie, myalgie, arthralgie, et changement de la tension artérielle</p> <ul style="list-style-type: none"> - Respiratoire : apnée, syndrome de détresse respiratoire aiguë, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI), cyanose, hypoxémie, œdème pulmonaire, dyspnée et bronchospasmes - Cardiovasculaire : arrêt cardiaque, thromboembolie, collapsus vasculaire et hypotension - Neurologiques : coma, évanouissement, convulsions, tremblement, méningite aseptique - Système tégumentaires : Syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse, érythème polymorphe, dermatose bulleuse - Hématologique : pancytopenie, leucopénie, hémolyse, test de Coombs direct positifs et anémie hémolytique - Troubles généraux/organisme entier : pyrexie, frissons solennels - Musculosquelettique : lombalgies -Gastro-intestinal : Dysfonction hépatique et douleur abdominale 	<p>augmentation du taux de bilirubine non conjuguée dans le sang, augmentation du lactate déshydrogénase dans le sang, résultat positif au test de Coombs, hyperbilirubinémie et réduction de l'hématocrite (Effets rapportés chez \geq 5 % des sujets traités avec les IgIV.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Neurologiques : céphalées, méningite aseptique photophobie et étourdissements - Tégumentaires : Urticaire, prurit et érythème - Respiratoire : Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)
GAMUNEX® et IGIV nex®	<ul style="list-style-type: none"> - Rares cas d'effondrement de la tension artérielle ainsi qu'un tableau clinique d'anaphylaxie. - Événements thromboemboliques - Hémolyse ou anémie hémolytique - Rares cas de méningite à liquide clair - Dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale aiguë, néphrose osmotique et la mort - Œdème pulmonaire non cardiogénique (syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel TRALI) 	<ul style="list-style-type: none"> - Élévation des taux de créatinine et d'azote uréique du sang - Anxiété, bouffées vasomotrices, respiration sifflante, crampes abdominales, myalgies, arthralgie, étourdissements et éruptions cutanées - Rares cas d'anémie hémolytique et d'hémolyse modérée ou grave - Réaction allergiques/anaphylactiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Maux de tête légers ou modérés, vomissement, nausées, fièvre, éruptions cutanées, mal de dos, asthénie, arthralgie, prurit et étourdissement - Urticaire (1 patient) (Effets rapportés chez \geq 2 % des sujets traités avec les IgIV.) 	<ul style="list-style-type: none"> - Effets indésirables très rares : méningite à liquide clair - effet indésirables rares : Anémie hémolytique et hémolyse
OCTAGAM®	<ul style="list-style-type: none"> - Événements thromboemboliques - Insuffisance rénale aiguë 	<p>Réactions mineures de types allergiques et d'hypersensibilité, des céphalées, frissons, myalgies,</p>	<p>Effet indésirable : céphalées, pyrexie et tachycardie</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Affection hématologique et du système lymphatiques : leucopénie, anémie hémolytique

	<ul style="list-style-type: none"> - Hémolyse, anémie hémolytique - Syndrome de méningite aseptique - Réaction anahylactoïdes ou anaphylactiques en lien avec la perfusion de produits contenant du maltose et/ou de l'amidon de maïs 	fièvre, réactions cutanées et nausées		<ul style="list-style-type: none"> - Affection du système nerveux : céphalées, AVC, méningite aseptique, migraine, étourdissements et paresthésie -Affection cardiaque : infarctus du myocarde, tachycardie, palpitations et cyanose -Affection vasculaire : thrombose, insuffisance circulatoire périphérique, hypotension et hypertension - Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : insuffisance respiratoire, embolie pulmonaire, œdème pulmonaire, bronchospasme, dyspnée et toux - Affection gastro-intestinales : nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales -Affection de la peau et des tissus sous-cutanés : eczéma, urticaire, éruptions transitoires, éruptions érythémateuses, dermatite, prurit et alopecie. - Affection musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : douleurs rachidiennes, arthralgies et myalgies - Affection du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale - Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue, pyrexie, réaction au niveau du site d'injection, frissons, douleurs thoraciques, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices, hyperhidrose et malaise - Investigations : élévation du taux d'enzymes hépatiques et dosage glycémique faussement positif
PANZYGA®	<ul style="list-style-type: none"> - Événements thromboemboliques - Hémolyse, réaction antiglobulinique, anémie hémolytique -Méningite aseptique - Insuffisance rénale aiguë - Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel - Hypersensibilité dans de rares cas 		<ul style="list-style-type: none"> - Maux de tête, fièvre, nausées, vomissements, étourdissement et anémie (Effets rapportés chez ≥ 5 % des sujets traités avec les IgIV.) -Méningite aseptique (1 patient) 	<ul style="list-style-type: none"> - Affections du sang et du système lymphatique : pancytopenie - Affections immunitaires : choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, angio-œdème, œdème facial, réaction allergique et hypersensibilité - Troubles métaboliques et nutritionnels : surcharge hydrique, hyponatrémie - Affections psychiatriques : agitation, confusion, anxiété et nervosité - Affections du système nerveux : coma perte de conscience, crise d'épilepsie, encéphalopathie, accident vasculaire cérébral, ictus, migraine, trouble de la parole, paresthésie, photophobie et tremblements - Affections cardiaques : infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, angine de poitrine, brachycardie, palpitations et cyanose

				<ul style="list-style-type: none"> - Affections vasculaires : thrombose, insuffisance circulatoire périphérique ou collapsus, hypotension, phlébite et pâleur - Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : apnée, syndrome de détresse respiratoire aiguë, insuffisance respiratoire, embolie pulmonaire, œdème pulmonaire, bronchospasme, dyspnée, hypoxie et respiration sifflante - Affections gastro-intestinales : diarrhée - Affection hépatobiliaires : dysfonction hépatique - Affection de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse, exfoliation de la peau, érythème, dermatite, eczéma, urticaire, eczéma érythémateux, alopecie et prurit. - Affection du système musculosquelettique et du tissu conjonctif : dorsalgie, douleur aux extrémités, douleur cervicale et spasmes musculaires - Affections rénales et urinaires : insuffisance rénale aiguë, néphropathie osmotique, douleur rénale - Affections générales et troubles au point d'administration : malaise thoracique, bouffées vasomotrices, malaise apparenté à la grippe, sensation de chaleur, œdème, hyperhidrose, malaise, léthargie, sensation de brûlure, réaction au point de perfusion - examens exploratoires : diminution de la saturation en oxygène, fausse élévation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes, résultat positif au test de Coomb - Lésion, empoisonnement et complications interventionnelles : syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)
CUVITRU	<ul style="list-style-type: none"> - Dysfonction ou insuffisance rénale aiguë, nécrose tubulaire aiguë, néphropathie tubulaire proximale, néphrose osmotique et décès - Hypersensibilité grave - Accidents thrombotiques et thromboemboliques - Syndrome de méningite aseptique - Hémolyse, anémie hémolytique différée 		<ul style="list-style-type: none"> - Douleur ou érythème ou prurit au point de perfusion - Céphalées 	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique - Troubles cardiaques : tachycardie - Troubles du système nerveux : tremblement et paresthésie - Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée et laryngospasme - Troubles généraux et réactions au point d'administration : réaction au point d'injection (comme l'induration et la chaleur) et inconfort thoracique

	<ul style="list-style-type: none"> - Œdème pulmonaire non cardiogénique - Interférence avec les analyses de laboratoire : hausse temporaire de divers anticorps donne lieu à des résultats faussement positifs de tests sérologiques 			
Hizentra®	<ul style="list-style-type: none"> - Rares cas d'hypersensibilité (chute de pression artérielle associée à une réaction anaphylactique) - Événements thrombotiques - Syndrome de méningites aseptique - Réactions d'hypersensibilité et anaphylactiques potentiellement grave dans des rares cas chez les patients avec une déficience en IgA qui sont susceptible de développer des anticorps anti-IgA -Hémolyse, anémie hémolytique 	<ul style="list-style-type: none"> - Maux de tête, diarrhée, tachycardie fièvre, fatigue, étourdissement, malaise, frissons, bouffées vasomotrices, réactions cutanées, respiration sifflante ou oppression thoracique, nausées, vomissements, frissons, solennels lombalgies, douleur thoracique, myalgie, arthralgie et modification de la pression sanguine. - Réaction anaphylactique et hypersensibilité immédiate - Troubles respiratoires : Apnée, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), Syndrome respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI), cyanose, hypoxémie, oedème pulmonaire, dyspnée, bronchospasmes - Cardiovasculaire : Arrêt cardiaque, thromboembolie, collapsus vasculaire, hypotension - Neurologique : Coma, évanouissement, convulsion, des tremblements - Système tégumentaire : Syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse, érythème polymorphe, dermatose bulleuse - Hématologiques : Pancytopenie, leucopénie, hémolyse, test de Coombs direct, anémie hémolytique - Troubles généraux / Organisme entier : Pyrexie, frissons solennels - Musculosquelette : Lombalgies - Gastro-intestinaux : Dysfonction hépatique, douleurs abdominales - Insuffisance rénale 	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions locales (enflure, rougeur, chaleur, douleur et démangeaison au site de perfusion) - maux de tête, diarrhée, douleur dorsale, nausées, douleurs dans les extrémités, toux, éruption cutanée, vomissements, douleurs abdominales, migraine, douleur, prurit, urticaire fatigue et rhinopharyngite 	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles immunitaires : réactions anaphylactiques, comme une enflure du visage ou de la langue et un œdème pharyngé, une pyrexie, des frissons, des étourdissements, une hypertension/des variations de la pression artérielle, une sensation de malaise physique, une tachycardie et des bouffées congestives - Troubles du système nerveux : syndrome de méningite aseptique (SMA), tremblements, sensation de brûlure - Troubles généraux et affections au site d'administration : ulcère au site de perfusion - Troubles vasculaires : événements thromboemboliques, gêne thoracique (y compris une douleur thoracique) - Troubles respiratoires : dyspnée

cutaquig®	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction anaphylactique ainsi qu'une diminution de la tension artérielle. - Événements thromboemboliques tels que l'infarctus du myocarde, AVC, l'embolie pulmonaire et les thromboses veineuses profondes. 		<ul style="list-style-type: none"> -Réactions locales au site d'injection et une fièvre. Céphalée, distension abdominale, douleur abdominale, vomissements, myalgies. 	Aucune information
------------------	--	--	--	--------------------

ANNEXE G

Modalités d'usage des IgIV et des IgSC provenant des guides de pratique clinique et des monographies de produits

Tableau G-1 Modalités d'usage des IgIV et des IgSC provenant des guides de pratique clinique pour les 25 indications hématologiques retenues

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques					
Canada (2018)	<p>Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : Dose d'entretien de 0,4-0,6 g/kg pour IgIV ajustée selon le poids et répétée toutes les 4 semaines ou 0,1-0,5 g/kg pour IgSC ajustée selon le poids et répétée toutes les semaines. Une dose de 0,4 g/kg ajustée selon le poids peut être administrée au cours du 1^{er} mois de traitement si le taux IgG est nettement réduit.</p>	<p>Les IgIV sont recommandées pour la prévention d'infection récurrente et sévère dû à une hypogammaglobulinémie. Niveau de recommandation Do Les IgIV ne sont pas recommandés en prévention de la maladie du greffon contre l'hôte pour des personnes ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Niveau de recommandation Do Not DO recommandation Les IgIV ne sont pas recommandés pour les personnes ayant reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques à moins que le patient présente une hypogammaglobulinémie.</p>	<p>L'évaluation du traitement est basée sur le niveau minimum d'IgG atteint après le traitement qui correspond à la limite inférieure de la plage de référence selon l'âge du patient ou selon les besoins pour atteindre l'efficacité clinique.</p>	<p>L'évaluation de l'efficacité du traitement doit être réalisée au plus tard 6 mois après le début du traitement et au moins une fois par an par la suite.</p>	<p>Si l'efficacité clinique n'est pas démontrée, le traitement doit être arrêté.</p>
Australie (2018)	<p>Dose initiale de 0,4 k/kg. Dose d'entretien de 0,4 g/kg toutes les 4 semaines ou plus fréquemment selon le besoin mais une dose maximum de 1g/kg est autorisée pour une période de 4 semaines.</p> <p>Utilisation possible des IgSC avec une dose 0,1 g/kg renouvelée toutes les semaines.</p>	<p>Les IgIV sont recommandées chez les patients avec une transplantation des cellules souches de la moelle osseuse avec une déficience en cellules B mémoires et présentant un taux IgG inférieur à 4 g/L indépendamment de la fréquence et de la gravité des infections, chez des patients présentant un taux IgG supérieur à 4 g/L mais inférieur à la valeur de référence et avec une infection menaçant la vie du patient durant les 12 derniers mois ou chez des patients présentant un taux IgG supérieur à 4 g/L mais inférieur à la valeur de référence et avec deux infections sérieuses durant les 6 derniers mois qui ont</p>	<p>L'évaluation du traitement est basée sur le niveau d'IgG, A et M dans le sang des patients ne présentant aucune infection.</p>	<p>Évaluation par un pédiatre, un généraliste, un immunologiste ou un hématologue dans les 6 mois suivant le traitement puis tous les ans.</p>	<p>Arrêt du traitement envisagé au moins tous les 12 mois si les taux IgA, M et G tendent à revenir à la normale.</p>

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		<p>requis plus qu'un simple traitement antibiotique.</p> <p>Niveau de preuve Category 2a</p> <p>Non recommandé pour les autogreffes de cellules souches hématopoïétiques.</p> <p>Niveau de preuve Category 2 b</p>			
R-U (2011)	Dose 0,4-0,6 g/kg tous les mois modifié selon les résultats cliniques dans le cas d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques dans le cas d'une immunodéficience primaire.	<p>Pour les patients avec une transplantation de cellules souches hématologique combinée à une déficience sévère en anticorps, les IgIV sont recommandées comme traitement de prophylaxie contre les infections.</p> <p>Niveau de recommandation grade B, de preuve level IIb et de priorisation Red Indication for short-term et Blue Indication for Long-term</p> <p>Les IgIV sont recommandées chez les patients avec une déficience spécifique aux anticorps et une greffe de cellules souches en cas d'échec de traitement par antibiotique ou d'infection récurrente bactérienne.</p> <p>Niveau de recommandation grade C, de preuve level III</p> <p>Les IgIV sont recommandées chez des patients avec un faible taux d'IgG dû à une greffe de cellules souches hématopoïétique.</p> <p>Niveau de recommandation grade B, de preuve level IIb</p> <p>Les IgIV ne sont pas recommandées pour les autogreffes de cellules souches hématopoïétiques.</p>	L'évaluation de la durée du traitement est basée sur la reconstitution des cellules B.	n.d.	n.d.
Dignan 2016	n.d.	<p>Les IgIV sont recommandées chez les patients ayant subi une transplantation allogénique de cellules souches et avec une infection au virus respiratoire syncytial.</p> <p>Niveau de preuve et de recommandation 1B</p>	n.d.	n.d.	n.d.
Carpenter 2015	n.d.	<p>Les IgIV peuvent être efficace chez certains patients souffrant de cytopénie qui ne répondent pas à un traitement par stéroïde.</p> <p>Niveau de preuve et de recommandation CIII</p>	n.d.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		<p>L'administration systématique des IgIV suite à une greffe de cellules souches n'est pas recommandée. Niveau de recommandation D</p> <p>Toutefois les IgIV sont à considérer en prévention d'infection bactérienne sévère chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie causé par une complication de la maladie du greffon contre l'hôte afin de maintenir un niveau Ig supérieur à 400 mg/dL. Les IgIV peuvent être considérées pour les patients qui présentent une infection sinopulmonaire récurrente et un niveau d'IgG inférieur à 400 mg/dL pendant une période de plus de 90 jours après la greffe. Niveau de preuve et de recommandation CIII</p> <p>Les experts recommandent de suivre le niveau d'IgG et d'administrer de manière routinière des IgIV aux patients qui ont développé une maladie du greffon contre l'hôte chronique. Niveau de preuve et de recommandation DIa pour la maladie du greffon contre l'hôte dans le poumon; BIIB pour les syndromes neurologiques de la maladie du greffon contre l'hôte</p>			
Ullmann 2016	n.d.	<p>L'usage routinier des IgIV en prévention d'infection n'est pas recommandé chez les patients ayant un niveau d'IgG supérieur à 4 g/L. Niveau de preuve et de recommandation DI</p> <p>Les IgIV sont recommandées chez les patients avec un faible niveau d'IgG et des infections récurrentes associées à une hypogammaglobulinémie afin de diminuer le risque d'infection. Niveau de preuve et de recommandation BII_t</p>	n.d.	n.d.	n.d.
Emery 2013	n.d.	Intravenous immunoglobulin is not recommended for prophylaxis of CMV infection (Grade 1A).	n.d.	n.d.	n.d.
Styczynski 2016	n.d.	Interferon and IVIG are not recommended for EBV prophylaxis (DIII)	n.d.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Anémie aplasique					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	s.o. (absence de recommandation)	The use of Ig therapy is not supported for aplastic anaemia/pancytopenia because there is insufficient evidence of benefit and preferable alternative therapies are available for the treatment of this condition. Niveau de preuve de Catégorie 4 b	n.d.	n.d.	n.d.
R-U (2011)	n.d.	Pour l'anémie aplasique aucune recommandation n'est posée, car la maladie est rare et présente peu ou pas de preuves d'efficacité des IgIV. Niveau de recommandation no recommendation, de preuve level III et de priorisation Grey Indication	n.d.	n.d.	n.d.
Anémie hémolytique auto-immune					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : Dose de 1-2g/kg divisée sur 2 à 5 jours selon le poids.	Preuve insuffisante pour recommander ou non l'utilisation des IgIV. Toutefois les IgIV ne sont pas recommandées pour un traitement continu mais peuvent être considérées en cas d'urgence. Niveau de recommandation Do Not Know	L'évaluation de l'utilisation des IgIV doit être basée sur des mesures objectives de l'efficacité du traitement et établies au début du traitement.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	Dose unique ou divisée de 0.8-2g/kg pouvant être renouvelée dans les 72 h suivant le 1 ^{er} traitement selon les besoins, jusqu'à une dose maximum de 2g/kg pour les patient ne répondant pas aux corticoïdes ou pour lequel la splénectomie n'est pas recommandée ou chez les patients immunosupprimé. Dose d'entretien de 0.8-2g/kg en dose unique ou fractionnée aux 4 à 6 semaines.	Les IgIV sont recommandées chez les patients avec une anémie hémolytique auto-immune, associée à un taux d'hémoglobine inférieur à 60 g/L et une hémolyse persistante après au moins 14 jours de traitement aux corticostéroïdes ou dans le cas où les corticostéroïdes sont contre-indiqués ou avant une splénectomie. Les IgIV sont également recommandées de manière ponctuelle ou en continue chez les patients présentant les mêmes spécificités que précédent mais pour lesquels la splénectomie et les traitements par immunosuppresseur sont contre-indiqués. Niveau de preuve Category 4a	L'évaluation du traitement est basée sur la résolution de l'anémie et l'amélioration des symptômes cliniques. Le traitement est renouvelée seulement chez les patients présentant une contre-indication persistante pour la splénectomie ou les immunosuppresseurs et dans le cas où l'hémolyse n'est pas résolue et nécessite des transfusions continues.	L'évaluation du traitement est recommandée tous les 6 mois par un hématalogue, un omni praticien ou un pédiatre, pour les patients ne pouvant être traités par splénectomie ou par immunosuppresseur .	Arrêt du traitement envisagé à chaque examen.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
R-U (2011)	Dose jusqu'à 2g/kg en dose unique ou divisée. Recommandation short-term treatment	Les IgIV sont recommandées dans le cas d'anémie hémolytique sévère (Hémoglobine < 6g/dL) ne répondant pas aux traitements par corticostéroïde ou pour lesquels les corticostéroïdes sont contre-indiqués ou avant une splénectomie. Les IgIV ne sont pas recommandées pour les patients présentant des comorbidités. Niveau de recommandation grade C, de preuve level III evidence et de priorisation Blue Indication	L'évaluation du traitement est basée sur la correction de l'anémie.	n.d.	n.d.
Anémie hémolytique auto-immune à anticorps chaud					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba-Saskatchewan (2018) : s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Hill 2017	Dose 0.4-0,5 g/kg par pendant 5 jours	Le traitement par IgIV est à considérer pour traiter une anémie sévère pouvant menacer la vie du patient. Niveau de preuve et de recommandation 2C Lors de grossesse, les IgIV et l'azathioprine peuvent être considérés comme seconde ligne de traitement et ce dépendamment du maintien de l'hémoglobine avec une transfusion de soutien, le stade de la grossesse, le niveau de gravité de l'anémie et la présence d'une anémie fœtale. Niveau de preuve et de recommandation 2C	n.d.	n.d.	n.d.
Ladogana 2017	n.d.	Les IgIV sont indiquées comme thérapie additive aux stéroïdes chez les enfants présentant une anémie hémolytique auto-immune sévère. Niveau de preuve et de recommandation 7.8-B	n.d.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba-Saskatchewan (2018) : Dose unique de 1g/kg qui peut être répétée selon les symptômes cliniques.	Les IgIV peuvent être considérées dans certains cas en consultation avec des experts en médecine transfusionnelle et des obstétriciens. Niveau de recommandation Do	L'évaluation de l'utilisation des IgIV doit être basée sur des mesures objectives de l'efficacité du traitement et établies au début du traitement.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	Dose durant la grossesse 1g/kg (jusqu'à un poids maximum de 100 kg chez la mère) répétée toutes les semaines durant toute la grossesse.	Les IgIV sont recommandées chez la femme enceinte lorsqu'il y a identification d'anticorps maternels dirigés contre le fœtus responsable du développement d'une maladie hémolytique sévère chez le fœtus, associée à un haut risque d'hydrops fœtales ou de mort chez le fœtus. Niveau de preuve Category 2c	L'évaluation du traitement est basée sur la naissance en vie du nouveau-né et sur les résultats cliniques obtenus suite à l'accouchement.	L'évaluation de l'efficacité du traitement n'est pas obligatoire pour cette indication.	n.d.
R-U (2011)	Dose 0,5 g/kg en 4 heures. Recommendation short-term treatment	Les IgIV sont recommandées en association avec un traitement continu par photothérapie dans le cas où l'anémie hémolytique du nourrisson est due à une incompatibilité de rhésus ou d'isogroupe ABO. Niveau de recommandation grade C, de preuve level III et de priorisation Red Indication	L'évaluation du traitement est basée sur le niveau de bilirubine, l'âge de gestation et la recommandation de traitement par exsanguinotransfusion.	n.d.	n.d.
Barrington 2018	Dose 1g/kg	Les enfants avec une hyperbilirubinémie modérée, un test direct à l'antiglobuline positif et qui présente un risque élevé de développer une hyperbilirubinémie sévère ou un risque élevé d'un besoin d'exsanguination basé sur l'augmentation de la quantité de bilirubine totale dans le sang doit recevoir une dose d'IgIV en prévention. Niveau de la recommandation Grade A Les enfants avec une concentration de bilirubine au-dessus de la norme devraient être immédiatement traités par photothérapie intensive, des tests supplémentaires sont recommandés ainsi qu'une préparation à l'exsanguination. Niveau de la recommandation Grade B	n.d.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
NICE 2016 Jaunisse	Dose 0,5 g/kg sur 4 heures	Les IgIV sont recommandées comme thérapie complémentaire avec un traitement en photothérapie dans les cas de maladie hémolytique Rh ou ABO lorsque le niveau de bilirubine continue d'augmenter au-dessus de 8,5 micromol/L par heure.	n.d.	n.d.	n.d.
QCG 2019a	n.d.	Le traitement par IgIV ne présente pas de bénéfice évident dans le traitement de l'hyperbilirubinémie néonatale et peut être à risque pour la santé de l'enfant.	n.d.	n.d.	n.d.
CBO 2011	n.a.	Les IVIG ne sont pas recommandés comme traitement de routine.	n.a.	n.a.	n.a.
Aplasie érythrocytaire					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : Dose de 0,5 g/kg ajustée au poids et renouvelée toutes les semaines pendant 4 semaines.	Les IgIV sont considérées chez les patients immunodéprimés avec une aplasie érythrocytaire et qui ne répondent à aucun autre traitement. Niveau de recommandation Do	L'évaluation de l'utilisation des IgIV doit être basée sur des mesures objectives de l'efficacité du traitement et établies au début du traitement.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	Dose initiale de 2g/kg divisée sur 2 à 5 jours	Les IgIV sont recommandées chez les patients atteints d'aplasie érythrocytaire à médiation immunitaire prouvée par une biopsie de la moelle osseuse et qui sont réfractaires à au moins deux traitements par immunosuppresseur ou dans le cas où les immunosuppresseurs sont contre-indiqués ou conduisent à des effets secondaires inacceptables ou toxiques. Niveau de preuve Category 2a	Les critères d'évaluation de l'efficacité des Ig sont basés sur la récupération des cellules dans la moelle osseuse et la diminution de la dépendance du patient pour les transfusions.	L'évaluation de l'efficacité du traitement n'est pas obligatoire pour cette indication.	n.d.
R-U (2011)	n.d.	Pour l'aplasie érythrocytaire non associée à une infection par le parvovirus B aucune recommandation n'est posée, car la maladie est rare et présente peu ou pas de preuves d'efficacité des IgIV. Niveau de recommandation no recommandation, de preuve level III et de priorisation Grey Indication	n.d.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Aplasia érythrocytaire associée au parvovirus B19					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : Dose de 0,5 g/kg ajustée au poids et renouvelée toutes les semaines pendant 4 semaines.	Les IgIV sont recommandées chez les patients immunodéprimés avec une aplasia érythrocytaire associée au parvovirus B19 prouvée. Niveau de recommandation Do	L'évaluation de l'utilisation des IgIV doit être basée sur des mesures objectives de l'efficacité du traitement et établies au début du traitement.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	Dose initiale de 2g/kg divisée sur 2 à 5 jours	Les IgIV sont recommandées chez les patients immunodéprimés et ayant un diagnostic d'aplasie érythrocytaire associée au virus B19 prouvée par une biopsie de la moelle osseuse. Niveau de preuve Category 2a	Les critères d'évaluation de l'efficacité des Ig sont basés sur la récupération des cellules dans la moelle osseuse et la diminution de la dépendance du patient pour les transfusions.	L'évaluation de l'efficacité du traitement n'est pas obligatoire pour cette indication.	n.d.
R-U (2011)	Dose de 2g/kg divisée sur 2 à 5 jours et répétée lors de rechute. Recommendation short-term treatment	Les IgIV sont prescrits chez des patients avec un diagnostic d'aplasie érythrocytaire due à une infection par le parvovirus B19 confirmée par PCR et ne répondant à aucun autres traitements. Les IgIV peuvent être également utilisés dans le cas d'hydrops fœtal si la maladie est associée à une infection par le parvovirus B19. Niveau de recommandation grade C, de preuve level III evidence et de priorisation Blue Indication	L'évaluation du traitement est basée sur la correction de l'anémie.	n.d.	n.d.
Hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique (leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple et lymphome non-Hodgkinien)					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : Dose de 0,4 g/kg ajustée au poids peut être administrée au cours du 1 ^{er} mois de traitement si le taux IgG est nettement réduit. Dose de 0,4-0,8 g/kg ajustée selon le poids dans le cas d'une maladie pulmonaire chronique suppurative mal contrôlée. Dose d'entretien de 0,4-0,6 g/kg pour IgIV ajustée selon le poids et répétée toutes les 4 semaines ou 0,1-0,5 g/kg pour IgSC ajustée selon le poids et répétée toutes les semaines.	Les IgIV sont recommandées chez les patients atteints d'un cancer hématologique et associé à une hypogammaglobulinémie afin de prévenir l'apparition d'infection récurrente et sévère. Les patients doivent présenter une concentration d'IgG inférieure à la limite de référence à deux reprises et doivent présenter soit a) une infection bactérienne invasive ou mettant en danger la vie du patient au cours de l'année précédente, soit b) une infection bactérienne sévère et récurrente, soit c) une dilatation des bronches confirmée par radiologie ou soit d) soit l'évaluation réalisée par un médecin spécialiste en immunodéficience indiquant un défaut important en anticorps susceptible de	L'évaluation de l'utilisation courante des IgIV doit être basée sur des mesures objectives de l'efficacité du traitement et établies au début du traitement.	L'évaluation du traitement est recommandée par un médecin spécialiste au plus tard dans les 6 mois suivant le début du traitement et au moins une fois par an par la suite.	Arrêt du traitement si l'efficacité n'a pas été atteinte et selon l'état de la maladie sous-jacente.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		bénéficier du remplacement des immunoglobulines. Niveau de recommandation Do			
Australie (2018)	Dose initiale de 0.4k/kg durant le 1 ^{er} mois de traitement si le taux IgG est inférieur à 4 g/L. Dose d'entretien de 0,4 g/kg toutes les 4 semaines ou plus fréquemment afin d'atteindre un taux d'IgG de référence selon l'âge du patient. Une dose maximum de 1g/kg est autorisée sur une période de 4 semaines. Utilisation possible des IgSC avec une dose 0,1 g/kg renouvelée toutes les semaines.	Les IgIV sont recommandées chez les patients avec une hypogammaglobulinémie associée à un cancer hématologique, afin de prévenir les infections bactériennes récurrentes. Les IgIV sont prescrites dans le cas où les patients présentant un taux IgG inférieur à 4 g/L et ceci indépendamment de la fréquence et de la gravité des infections, ou chez des patients présentant un taux IgG supérieur à 4 g/L mais inférieur à la valeur de référence et avec une infection menaçant la vie du patient durant les 12 derniers mois ou chez des patients présentant un taux IgG supérieur à 4 g/L mais inférieur à la valeur de référence et avec deux infections sérieuses durant les 6 derniers mois, qui ont requis plus qu'un simple traitement antibiotique. Niveau de preuve Category 2a	L'évaluation du traitement est basée sur le niveau d'IgG, A et M dans le sang lorsque le patient ne présente aucune infection.	Évaluation par un pédiatre, un généraliste, un immunologiste ou un hématologue dans les 6 mois suivant le traitement puis tous les ans.	Arrêt du traitement envisagé au moins tous les 12 mois si les taux IgA, M et G tendent à revenir à la normale.
R-U (2011)	Dose 0,4 g/kg tous les mois pouvant être modifiée selon le niveau minimum d'IgG souhaité dépendamment de l'âge du patient. Recommandation long-term treatment	Les IgIV sont prescrites chez les patients avec diagnostic d'hypogammaglobulinémie associée à une leucémie lymphoïde chronique, un myélome multiple, un lymphome non-Hodgkinien ou autre tumeur maligne des cellules B, réalisé par un hématologue. Les patients doivent également présenter soit une infection bactérienne récurrente et sévère malgré un traitement antibiotique oral depuis 3 mois, soit un niveau d'IgG inférieur à 5 g/L ou soit lors d'un échec de traitement d'anticorps dirigés contre le pneumocoque ou de vaccin. Niveau de recommandation grade A, de preuve level Ib for Chronic lymphocytic leukaemia and multiple myeloma; Niveau de recommandation grade C, de preuve level III for B-cell malignancy; Blue Indication	L'évaluation du traitement est basée sur la réduction du nombre d'infection et du nombre de jour d'hospitalisation.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Eichhorst 2015	n.d.	Les Ig sont recommandées uniquement aux patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique et présentant une sévère hypogammaglobulinémie et des infections répétées. Niveau de preuve et de recommandation IA	n.d.	n.d.	n.d.
Terpos 2015	n.d.	L'utilisation prophylactique des Ig n'est pas recommandée en usage régulier. Toutefois, les Ig peuvent être utilisés chez les patients atteints d'un myélome multiple associé à une hypogammaglobulinémie et présentant des infections bactériennes sévères et récurrentes. Niveau de preuve et de recommandation 2C	n.d.	n.d.	n.d.
NCCC 2016	n.d.	Les IgIV sont recommandées en usage régulier chez les patients atteints d'un myélome associé à une hypogammaglobulinémie et/ou présentant des infections récurrentes basées sur des preuves cliniques. Il est reconnu que l'efficacité de ce traitement est susceptible de changer selon les différentes phases de la maladie, mais le moment optimal pour commencer le traitement par IgIV est toujours incertain.	n.d.	n.d.	n.d.
Oscier 2012	Dose de d'IgIV 0,4 g/kg par jour pendant 5 jours dans le but d'augmenter rapidement le décompte plaquettaire. (traitement temporaire) Dose d'IgIV 0,4 g/kg toutes les 3-4 semaines, ou par dose hebdomadaire d'IgSC, afin d'atteindre un niveau d'Ig de 6-8 g/L après 4 mois de traitement La dose des IgIV doit être ajustée dans le but de réduire le risque d'infection.	Dans le cas de complications auto-immunes chez les patients atteints d'une leucémie lymphoïde, les IgIV peuvent être considérées comme seconde ligne de traitement chez les patients présentant une intolérance ou n'ayant pas répondu à un traitement par stéroïde. Dans ce cas particulier, les options de traitement sont les IgIV, la cyclosporine, de la thrombopoïétine, une faible dose de cyclophosphamide, du rituximab, de l'alemtuzumab et une splénectomie. Niveau de preuve et de recommandation B1 Les IgIV doivent être considérés comme traitement de prophylaxie pour réduire le nombre d'infection bactérienne chez les	n.d. L'efficacité du traitement sera évaluée régulièrement afin d'identifier également la nécessité de continuer le traitement.	n.d. n.d.	n.d. n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		patients atteints d'une leucémie lymphoïde associée à une hypogammaglobulinémie et ayant déjà développé une infection bactérienne sévère et récurrente malgré un traitement antibactérien optimal en prophylaxie. Niveau de preuve et de recommandation B2			
Schuh 2018	n.d.	Les IgIV devraient être offerts aux patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique et présentant une hypogammaglobulinémie (IgG<5 g/L) et des infections récurrentes dont un traitement antibiotique à large spectre pendant 3 mois à échoué. Niveau de recommandation IV Chez les patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique et développant une cytopénie auto-immune il est recommandé d'utiliser les corticostéroïdes, les IgIV et le rituximab. Niveau de recommandation IV	n.d.	n.d.	n.d.
NCCN 2019	n.d.	Intravenous immunoglobulins therapy should be considered in the setting of recurrent life-threatening infection.	n.d.	n.d.	n.d.
Hémophilie A (Inhibiteur du facteur VIII)					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : La dose varie selon le contexte clinique.	Preuve insuffisante pour recommander ou non l'usage des IgIV. Niveau de la recommandation Do Not Know	L'utilisation courante des IgIV doit être basée sur des mesures objectives de l'efficacité du traitement et établies au début du traitement.	Évaluation au plus tard 6 mois après le début du traitement et au moins une fois par an par la suite.	Arrêt du traitement si l'efficacité n'a pas été atteint.
Australie (2018)	Dose initiale de 1g/kg divisée sur 3 jours. Dose d'entretien de 1g/kg divisée sur 3 jours et renouvelée toutes les semaines	Les IgIV sont recommandées chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale ou acquise avec présence d'inhibiteur du facteur VIII et qui ne répondent pas aux traitements de 1 ^{ère} ligne due à une tolérance aux stéroïdes et aux agents immunosuppresseurs ou dans le cas où les traitements par immunosuppresseurs sont contre-indiqués. Les patients doivent également avoir une prescription pour le protocole Malmo et être traités dans un centre spécialisé pour l'hémophilie.	Les critères d'évaluation du traitement sont basés sur la réduction des symptômes ou des risques de saignement et sur la réduction ou l'absence d'inhibiteur de la coagulation.	Une évaluation de l'efficacité du traitement est requise par un hématalogue dans les 6 mois suivant le début du traitement puis tous les 6 mois par la suite.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	Dose initiale 0,4 g/kg pendant 5 jours ou 1g/kg pendant 2 jours.	Les IgIV doivent être prescrits seulement dans un centre spécialisé dans l'hémophilie, chez des patients atteints par la forme acquise de la maladie, présentant une hémorragie menaçant la vie de la personne et ne répondant à aucun autres traitements. Niveau de preuve Category 2a	L'évaluation du traitement est basée sur une diminution significative du niveau d'inhibiteur.	n.d.	n.d.
R-U (2011)	Dose initiale 0,4 g/kg pendant 5 jours ou 1g/kg pendant 2 jours. Recommendation short-term treatment	Les IgIV doivent être prescrits seulement dans un centre spécialisé dans l'hémophilie, chez des patients atteints par la forme acquise de la maladie, présentant une hémorragie menaçant la vie de la personne et ne répondant à aucun autres traitements. Niveau de recommandation grade C, de preuve level III et de priorisation Blue Indication	L'évaluation du traitement est basée sur une diminution significative du niveau d'inhibiteur.	n.d.	n.d.
Huth-Kühne 2009	n. d.	We do not recommend use of high-dose intravenous immunoglobulin for inhibitor eradication in patients with acquired hemophilia A (AHA).	n.d.	n.d.	n.d.
Kruse-Jarres 2017	n. d.	IVIG has a limited role in the treatment of AHA.	n.d.	n.d.	n.d.
Hémophilie B (Inhibiteur du facteur IX)					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : La dose varie selon le contexte clinique.	Preuve insuffisante pour recommander ou non l'usage des IgIV. Niveau de recommandation Do Not Know	L'utilisation courante des IgIV doit être basée sur des mesures objectives de l'efficacité du traitement et établies au début du traitement.	Évaluation au plus tard 6 mois après le début du traitement et au moins une fois par an par la suite.	Arrêt du traitement si l'efficacité n'a pas été atteint.
Australie (2018)	Dose initiale de 1g/kg divisée sur 3 jours. Dose d'entretien de 1g/kg divisée sur 3 jours et renouvelée toutes les semaines	Les IgIV sont recommandées chez les patients atteints d'une hémophilie congénitale de type B avec la présence d'inhibiteur de la coagulation et ne répondant pas aux traitements de 1 ^{ère} ligne due à une tolérance aux stéroïdes et aux agents immunosuppresseurs ou dans le cas où les traitements par immunosuppresseurs sont contre-indiqués. Les patients doivent également avoir une prescription pour le protocole Malmo et être traités dans un centre spécialisé pour l'hémophilie. Niveau de preuve Category 2a	Les critères d'évaluation du traitement sont basés sur la réduction des symptômes ou des risques de saignement et sur la réduction ou l'absence d'inhibiteur de la coagulation.	Une évaluation de l'efficacité du traitement est requise par un hématologue dans les 6 mois suivant le début du traitement puis tous les 6 mois ensuite.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
R-U (2011)	Dose initiale 0,4 g/kg pendant 5 jours ou 1g/kg pendant 2 jours. Recommendation short-term treatment	Les IgIV doivent être prescrits seulement dans un centre spécialisé dans l'hémophilie, chez des patients atteints par la forme acquise de la maladie, présentant une hémorragie menaçant la vie de la personne et ne répondant à aucun autres traitements. Niveau de recommandation grade C, de preuve level III, et de priorisation Blue Indication	L'évaluation du traitement est basée sur une diminution significative du niveau d'inhibiteur.	n.d.	n.d.
Syndrome de von Willebrand					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : La dose varie selon le contexte clinique.	Preuve insuffisante pour recommander ou non l'usage des IgIV. Niveau de recommandation Do Not Know	L'évaluation de l'utilisation courante des IgIV doit être basée sur des mesures objectives de l'efficacité du traitement et établies au début du traitement.	Évaluation au plus tard 6 mois après le début du traitement et au moins une fois par an par la suite.	Arrêt du traitement si l'efficacité n'a pas été atteint.
Australie (2018)	Dose initiale de 2 g/kg divisée sur 2 à 5 jours. Dose d'entretien de 1 g/kg renouvelée toutes les 3 à 4 semaines.	Les IgIV sont recommandées chez les patients avec un diagnostic du syndrome de von Willebrand acquis, avec des symptômes ou des risques de saignement, et qui ne présentent aucune indication pour un traitement systémique aux chimiothérapies ou aux agents immunosuppresseurs. Ce traitement doit être prescrit dans un centre d'hémophilie spécialisé et par un hématologue. Niveau de preuve Category 2a	L'évaluation de l'efficacité du traitement est basée sur la réduction des symptômes ou des risques de saignement.	Évaluation par un hématologue dans les 6 mois suivant le début du traitement puis tous les 6 mois ensuite.	n.d.
R-U (2011)	Dose initiale 0,4 g/kg pendant 5 jours ou 1g/kg pendant 2 jours. Recommendation short-term treatment	Les IgIV doivent être prescrits seulement dans un centre spécialisé dans l'hémophilie, chez des patients avec un diagnostic du syndrome de Von Willebrand auto-immun, présentant une hémorragie menaçant la vie de la personne et ne répondant à aucun autres traitements ou avant des procédures invasives. Niveau de recommandation grade B, level IIa evidence, et de priorisation Blue Indication	L'évaluation du traitement est basée sur une augmentation significative du niveau de certains facteurs.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Hémophile avec inhibiteur de la coagulation (ex : facteur XIII)					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : La dose varie selon le contexte clinique.	Preuve insuffisante pour recommander ou non l'usage des IgIV. Niveau de recommandation Do Not Know	L'évaluation de l'utilisation courante des IgIV doit être basée sur des mesures objectives de l'efficacité du traitement et établies au début du traitement.	Évaluation au plus tard 6 mois après le début du traitement et au moins une fois par an par la suite.	Arrêt du traitement si l'efficacité n'a pas été atteint.
Australie (2018)	Dose initiale jusqu'à 2g/kg en dose unique ou divisée et en combinaison avec un traitement par immunosuppresseur de 3 à 6 fois par semaine. Deux doses supplémentaires peuvent être administrées toutes les 3 à 6 semaines (vérifier au préalable l'efficacité du traitement et l'utilisation simultanée d'immunosuppresseur).	Les IgIV sont recommandées chez les patients hémophiles présentant un inhibiteur des facteurs de coagulation (prothrombine, facteur V, facteur VII, facteur X, facteur XI et facteur XIII), avec des symptômes ou des risques de saignement et ne répondant pas aux traitements de 1 ^{ère} ligne utilisant les stéroïdes et les agents immunosuppresseurs ou dans le cas où le traitement par immunosuppresseur est contre-indiqué. Niveau de preuve Category 2a	Les critères d'évaluation de l'efficacité des Ig sont basés sur la réduction des symptômes ou des risques de saignements et sur la diminution ou l'absence du niveau d'inhibiteur des facteurs de coagulation.	L'évaluation de l'efficacité du traitement n'est pas obligatoire.	n.d.
R-U (2011)	Dose initiale 0,4 g/kg pendant 5 jours ou 1g/kg pendant 2 jours. Recommandation short-term treatment	Les IgIV doivent être prescrits seulement dans un centre spécialisé dans l'hémophilie, chez des patients atteints par la forme acquise de la maladie, présentant une hémorragie menaçant la vie de la personne et ne répondant à aucun autres traitements. Niveau de recommandation grade C, de preuve level III, et de priorisation Blue Indication	L'évaluation du traitement est basée sur une diminution significative du niveau d'inhibiteur.	n.d.	n.d.
Neutropénie auto-immune					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : Pas de preuve suffisante pour recommander une dose.	Les IgIV peuvent être considérées comme une option de traitement dans de rare cas et lorsque les autres traitements ont échoué. Niveau de recommandation Do Not Know	L'évaluation de l'utilisation des IgIV doit être basée sur des mesures objectives de l'efficacité du traitement et établies au début du traitement.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	Dose jusqu'à 2g/kg en dose unique ou divisée et renouvelée toutes les semaines pendant 4 semaines.	Les IgIV sont recommandées chez les patients qui présentent une neutropénie auto-immune sévère avec un taux de neutrophile inférieur à 0.5x10 ⁹ /L, des infections bactériennes récurrentes ou	L'évaluation de traitement est basée sur une amélioration du taux de neutrophile dans le sang et sur une réduction du nombre d'infection.	L'évaluation de l'efficacité du traitement n'est pas obligatoire pour cette indication.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		sévères durant les 6 derniers mois et qui ne répondent pas aux traitements par G-CSF et les agents immunosuppresseurs ou pour lesquels le traitement par immunosuppresseur est contre-indiqué, induit des effets secondaires inacceptables ou toxique. Le traitement par IgIV peut être répétée en cas de rechute chez les patients ayant répondu très favorablement à un 1 ^{er} traitement par Ig. Niveau de preuve Category 4a			
R-U (2011)	n.d.	Pour la neutropénie auto-immune aucune recommandation n'est posée, car la maladie est rare et présente peu ou pas de preuves d'efficacité des IgIV. Niveau de recommandation no recommandation, de preuve level III et de priorisation Grey Indication	n.d.	n.d.	n.d.
Purpura post-transfusionnel					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : Dose de 2g/kg ajustée au poids et répartie sur 2 jours	Les IgIV sont recommandées en 1 ^{ère} ligne de traitement dans le cas de purpura post-transfusionnel confirmé ou suspecté en association avec des saignements menaçant la vie du patient. Niveau de recommandation Do	L'évaluation de l'utilisation des IgIV doit être basée sur des mesures objectives de l'efficacité du traitement et établies au début du traitement.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	Dose de 1g/kg répétée au besoin.	Les IgIV sont recommandées chez les patients avec un diagnostic clinique ou une suspicion de purpura post-transfusionnel associé à un risque de saignement pouvant menacer la vie du patient. Niveau de preuve Category 4a	L'évaluation du traitement est basée sur la résolution ou la réduction du saignement corrélée à un doublement du nombre de plaquette ou à une augmentation du décompte plaquettaire supérieur à $30 \times 10^9/L$ et sur le doublement du nombre de plaquette ou l'augmentation du décompte plaquettaire à un niveau supérieur à $30 \times 10^9/L$ dans les 7 jours suivant le début du traitement dans le cas de patient ne présentant aucun saignement.	Aucune évaluation obligatoire n'est recommandée.	n.d.
R-U (2011)	Dose 2g/kg divisée sur 2 à 5 jours consécutifs.	Les IgIV sont recommandées chez les patients présentant une thrombopénie sévère dans les 5 à 10 jours suivant une	L'évaluation du traitement est basée sur l'arrêt des saignements et sur	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	Recommandation short-term treatment	transfusion de produit sanguin associée à des saignements (courant chez les femmes caucasiennes HPA-1a-négative exposée à un antigène HPA-1a lors de grossesse ou de transfusions précédentes). Niveau de recommandation grade C, de preuve level III et de priorisation Blue Indication	l'augmentation du décompte plaquettaire.		
Estcourt 2017	Haute dose d'IgIV	Dans le cas de purpura post-transfusionnel, les IgIV sont le traitement de choix. Niveau de preuve et de recommandation 1C	n.d.	n.d.	n.d.
CBO 2011	n.d.	Les IgIV sont le traitement de choix.	n.d.	n.d.	n.d.
Réaction transfusionnelle hémolytique					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	Dose jusqu'à 2g/kg divisée sur 1 à 2 jours.	Le traitement par IgIV débute lors de l'identification d'une réaction transfusionnelle hémolytique sévère suite à la chute de l'hémoglobine à un niveau inférieur à celui mesuré avant la transfusion et ceci dû à une hémolyse des globules rouges du donneur et du receveur. Les IgIV doivent être prescrit en association avec de fortes doses de corticoïde. Niveau de preuve Category 4a	L'évaluation du traitement est basée sur la résolution de l'hémolyse et sur la stabilisation ou l'augmentation du taux d'hémoglobine.	L'évaluation de l'efficacité du traitement n'est pas obligatoire pour cette indication.	n.d.
R-U (2011)	Dose jusqu'à 2g/kg en dose unique ou divisée. Recommandation short-term treatment	Les IgIV sont recommandées chez les patients développant une réaction post-transfusionnelle conduisant à une hyper hémolyse (Hémoglobine < 6g/dL) ne répondant pas aux traitements par corticostéroïde ou pour lesquels les corticostéroïdes sont contre-indiqués.	L'évaluation du traitement est basée sur la correction de l'anémie.	n.d.	n.d.
Syndrome hyper hémolytique dans l'anémie falciforme					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : Dose de 2g/kg ajustée selon le poids et divisée sur 2 à 5 jours.	Preuve insuffisante pour recommander ou non l'utilisation des IgIV. Toutefois les IgIV peuvent être considérées comme option de traitement lors de situation d'urgence.	L'évaluation de l'utilisation des IgIV doit être basée sur des mesures objectives de l'efficacité du traitement et établies au début du traitement.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		Niveau de recommandation Do Not Know			
Australie (2018)	Dose jusqu'à 2g/kg divisée sur 1 à 2 jours.	Le traitement par IgIV est utilisé chez les patients souffrant de drépanocytose lors d'une réaction transfusionnelle hémolytique sévère suite à la chute de l'hémoglobine à un niveau inférieur à celui mesuré avant la transfusion. Les IgIV doivent être prescrit en association avec de fortes doses de corticoïde. Niveau de preuve Category 4a	L'évaluation du traitement est basée sur la résolution de l'hémolyse et sur la stabilisation ou l'augmentation du taux d'hémoglobine.	L'évaluation de l'efficacité du traitement n'est pas obligatoire pour cette indication.	n.d.
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Syndrome catastrophique des antiphospholipides					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba-Saskatchewan (2018) : 2g/kg ajustée selon le poids et répartie sur 2-5 jours. Un seul traitement est généralement suffisant	L'IgIV est recommandée en cas de syndrome catastrophique des antiphospholipides, caractérisée par une thrombose généralisée des petits vaisseaux conduisant à une défaillance multi-organique. Les critères suivants (3) doivent être rencontrés : 1. Preuve d'une thrombose rapide impliquant deux organes ou plus; 2. Preuve de laboratoire sans équivoque d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticoagulants et / ou anticardiolipines du lupus et / ou anticorps bêta-2 glycoprotéine I); et 3. Autres causes de microangiopathie thrombotique sont considérées comme moins probables. Niveau de preuve Do Recommendation	n.d.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	Dose de 2g/kg sur 5 jours renouvelée en cas de rechute précoce ou lors du développement d'un 2 ^{sd} épisode de la maladie.	Les IgIV sont recommandées chez les patients souffrants de thrombose qui évolue rapidement et qui touche 3 organes ou plus en 7 jours, avec un diagnostic de syndrome catastrophique des antiphospholipides posé par un hématologue ou un immunologiste suite aux résultats de laboratoire qui dosent les anticorps antiphospholipides (avec au	L'évaluation du traitement est basée sur la survie du patient.	Aucune évaluation du traitement n'est obligatoire.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		moins un anticorps anti-cardiolipine, anti-bêta-2-glycoprotéine, ou un anticoagulant du lupus), et qui présentent une réponse inadéquate ou une contre-indication aux stéroïdes et dont l'état clinique se détériore suite à une plasmaphérèse ou pour lequel la plasmaphérèse est inefficace ou contre-indiquée. Niveau de preuve Category 4a			
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	Aucune recommandation pour le syndrome catastrophique des anti-phospholipides car les preuves d'efficacité des Ig sont limitées. Niveau de recommandation no recommandation, de preuve level III et de priorisation Grey Indication	n.d.	n.d.	n.d.
Legault 2018	n.d.	Comme première ligne de traitement, il est suggéré d'utiliser un traitement multiple composé de glucocorticoïde, d'héparine et d'une plasmaphérèse ou d'IgIV. Conditional recommendation, very low certainty of evidence. Dans un cas de micro-angiopathie thrombotique, il est recommandé de fortement considérer la plasmaphérèse aux IgIV. Dans le cas de patient avec une thrombocytopénie immunitaire, il doit être fortement considéré l'usage des IgIV.	n.d.	n.d.	n.d.
Groot 2017	n.d.	Recommendations for treatment of paediatric CAPS : 1. In a patient with paediatric CAPS, immediate combination treatment with anticoagulants, corticosteroids, plasma exchange with or without intravenous immunoglobulins should be considered (level of evidence 3, strength C).	n.d.	n.d.	n.d.
Syndrome d'Evans					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba-Saskatchewan (2018) : s.o. (absence de recommandation)	Le guide indique de faire référence aux recommandations pour l'anémie hémolytique auto-immune et la thrombopénie immune.	n.d.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Australie (2018)	Dans le cas d'un syndrome d'Evans avec des caractéristiques d'anémie hémolytique auto-immune ou de thrombopénie auto-immune se référer aux doses recommandées pour la maladie prépondérante.	Dans le cas d'un syndrome d'Evans avec des caractéristiques d'anémie hémolytique auto-immune ou de thrombopénie auto-immune se référer aux critères d'amorce du traitement associés à la maladie prépondérante.	Dans le cas d'un syndrome d'Evans avec des caractéristiques d'anémie hémolytique auto-immune ou de thrombopénie auto-immune se référer aux critères d'évaluation de la maladie prépondérante.	Se référer aux fréquences d'évaluation de la maladie prépondérante.	Se référer aux critères d'arrêt du traitement associé à la maladie prépondérante.
R-U (2011)	Dose jusqu'à 2g/kg en dose unique ou divisée. Recommendation short-term treatment	Les IgIV sont recommandées pour le syndrome d'Evans dans les cas d'hémolyse sévère (Hémoglobine < 6g/dL) ou de thrombopénie (plaquettes < 20x10 ⁹ /L) ne répondant pas aux traitements par corticostéroïde ou pour lesquels les corticostéroïdes sont contre-indiqués. Niveau de recommandation grade C, de preuve level III et de priorisation Blue Indication	L'évaluation du traitement est basée sur la correction de la thrombopénie ou l'anémie.	n.d.	n.d.
Hill 2017	n.d.	Les corticostéroïdes et les IgIV sont recommandés comme première ligne de traitement. Niveau de preuve et de recommandation 1C	n.d.	n.d.	n.d.
Syndrôme hémolytique et urémique (y compris le purpura thrombotique thrombocytopénique ou maladie de Moschcowitz)					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : Preuve insuffisante pour recommander une dose.	Preuve insuffisante pour recommander ou non l'utilisation des IgIV pour le purpura et pour le syndrome thrombotique thrombocytopénique. Niveau de recommandation Do Not Know	L'évaluation de l'utilisation des IgIV doit être basée sur des mesures objectives de l'efficacité du traitement et établies au début du traitement.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	s.o. (absence de recommandation)	The use of Ig therapy is not supported for haemolytic uraemic syndrome because there is insufficient evidence of benefit, and preferable alternative therapies are available for the treatment of this condition. Niveau de preuve de Catégorie 4 b	n.d.	n.d.	n.d.
R-U (2011)	n.d.	Pour le syndrome hémolytique urémique aucune recommandation n'est posée, car la maladie est rare et présente peu ou pas de preuves d'efficacité des IgIV. Niveau de recommandation no recommendation, de preuve level III et de priorisation Grey Indication	n.d.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Syndrome hémophagocytaire					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : <u>Avec thrombopénie :</u> Dose 2g/kg divisée sur 2-5 jours consécutifs.	<u>Avec thrombopénie :</u> Les preuves sont insuffisantes pour recommander ou non les IgIV. Les IgIV peuvent être envisagées dans des circonstances exceptionnelles associés à une consultation appropriée. Niveau de preuve Do Not Know Recommendation <u>Sans thrombopénie :</u> Les IgIV ne sont pas recommandés. Niveau de preuve Do Not Do Recommendation	<u>Avec thrombopénie :</u> L'évaluation des IgIV doit être basée sur des mesures objectives de l'efficacité du traitement et établies au début du traitement.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	Dose de 2g/kg divisée sur 2 à 5 jours.	Les IgIV sont recommandées chez les patients avec un diagnostic de syndrome hémophagocytaire basé sur des tests génétique, clinique et/ou de laboratoire. Niveau de preuve Category 4a	L'évaluation du traitement est basée sur la survie et l'amélioration des caractéristiques cliniques et de laboratoire associées à cette maladie.	Aucune évaluation obligatoire n'est recommandée.	n.d.
R-U (2011)	Dose unique ou divisée jusqu'à 2g/kg. Recommendation short-term treatment	Les IgIV sont recommandées chez les personnes ayant un diagnostic de syndrome hémophagocytaire posé par un hématologue suite à une biopsie de la moelle osseuse et une pancytopenie. Niveau de recommandation grade C, de preuve level III et de priorisation Blue Indication	L'évaluation du traitement est basée sur la survie du patient et la correction de la pancytopenie.	n.d.	n.d.
Thrombopénie induite par l'héparine					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : Dose de 2g/kg divisée selon le poids sur 2 jours.	Les IgIV sont recommandées chez les patients réfractaires aux autres traitements. Niveau de recommandation Do	L'évaluation de l'utilisation des IgIV doit être basée sur des mesures objectives de l'efficacité du traitement et établies au début du traitement.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Thrombopénie induite par une infection (VIH, VHC)					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : Dose initiale de 1-2g/kg ajustée selon le poids et divisée sur 2 à 5 jours. Dose d'entretien unique ou divisée sur 2 à 5 jours, 1-2g/kg ajustée selon le poids et renouvelée au besoin toutes les 4 à 6 semaines (rarement plus de 1g/kg en une seule dose).	Les IgIV sont recommandées chez les patients atteints par le VIH et ne répondant pas aux antirétroviraux et ayant un décompte plaquettaire inférieur à $20 \times 10^9/L$ ou inférieur à $50 \times 10^9/L$ avec un saignement. Niveau de recommandation Do	L'évaluation des IgIV doit être basée sur des mesures objectives de l'efficacité du traitement et établies au début du traitement.	L'évaluation de l'efficacité du traitement doit être réalisée au plus tard 6 mois après le début du traitement et au moins une fois par an par la suite.	Si l'efficacité clinique n'est pas démontrée, le traitement doit être arrêté.
Australie (2018)	Dose de 1-2g/kg unique ou divisée.	Les IgIV sont recommandées chez les patients infectés par le VIH et présentant un échec des traitements antirétroviraux, avec soit une hémorragie intracrânienne associée à un décompte plaquettaire inférieur à $80 \times 10^9/L$, soit une hémorragie menaçant la vie du patient associée à un décompte plaquettaire inférieur à $50 \times 10^9/L$, ou soit un risque significatif de saignement associé à un décompte plaquettaire inférieur à $30 \times 10^9/L$. Niveau de preuve Category 2a	L'évaluation du traitement est basée sur la résolution ou la réduction de l'hémorragie, à un doublement du nombre de plaquette ou à un décompte plaquettaire supérieur à $10 \times 10^9/L$ après 7 jours de traitement. En absence d'hémorragie, l'évaluation est basée sur un doublement du nombre de plaquettes ou sur un décompte plaquettaire supérieur à $30 \times 10^9/L$ après 7 jours de traitement aux IgIV.	L'évaluation de l'efficacité du traitement n'est pas obligatoire pour cette indication.	n.d.
R-U (2011)	n.d. Recommendation short-term treatment	Les IgIV peuvent être utilisés comme option de traitement chez les patients séropositifs au VIH et présentant une thrombopénie, des saignements importants et ne répondant à aucun autres traitements. Niveau de recommandation grade A, de preuve level Ib evidence et de priorisation Blue Indication	n.d.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Neunert 2011	n.d.	Dans le cas d'une thrombopénie immune associée HCV nécessitant un traitement, le traitement initial doit être les IgIV Niveau de preuve et de recommandation Grade 2C Dans le cas d'une thrombopénie immune associée HIV nécessitant un traitement, le traitement initial doit consister à l'utilisation de corticostéroïde, Ivlg, ou anti-D. Niveau de preuve et de recommandation Grade 2C	n.d.	n.d.	n.d.
Thrombopénie immune aiguë ou chronique chez l'enfant					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : Dose pour les formes chronique et aiguë 0.8-1g/kg ajustée selon le poids avec une 2 ^{de} dose dans les 48 h suivant si le décompte plaquettaire n'augmente pas au-dessus de $20 \times 10^9/L$. Dose pour la forme aiguë avec des saignements menaçants la vie du patient 2g/kg ajustée selon le poids et divisée sur 2 jours.	Les IgIV sont recommandées en association avec d'autres traitements dans le cas de la forme aiguë de la maladie, chez les enfants présentant un décompte plaquettaire inférieur à $20 \times 10^9/L$ associée à des saignements menaçant leurs vies ou lors de chirurgie. Les IgIV ne sont pas recommandés pour des saignements moyens. Dans le cas de la forme chronique, les IgIV peuvent être considérées. Niveau de recommandation Do	L'évaluation de l'utilisation des IgIV doit être basée sur des mesures objectives de l'efficacité du traitement et établies au début du traitement.	L'évaluation de l'efficacité du traitement doit être réalisée au plus tard 6 mois après le début du traitement et au moins une fois par an par la suite.	Si l'efficacité clinique n'est pas démontrée, le traitement doit être arrêté.
Australie (2018)	Dose initiale de 0,8 g/kg répétée au besoin entre 24 et 48 h au 1 ^{er} traitement si la réponse est inadéquate ou si la thrombopénie récidive. La dose totale IgIV qui ne peut être excéder est de 2g/kg. Dose d'entretien unique ou divisée 0.4-2g/kg répétée toutes les 4 à 6 semaines dépendamment des symptômes et du décompte plaquettaire (maximum 2g/kg pour une période de 4 semaines).	- Les IgIV sont recommandées pour le traitement d'hémorragie menaçant la vie de l'enfant qui présente un décompte plaquettaire inférieur à $50 \times 10^9/L$, pour contrôler des saignements modérés à sévères des muqueuses et de la peau chez un enfant avec un nouveau diagnostic de la maladie (développement de la maladie depuis moins de 3 mois) ou atteint par un forme persistante de la maladie (plus de 3 mois et moins de 12 mois) et qui présente un décompte plaquettaire inférieur à $30 \times 10^9/L$. - Dans le cas de la forme chronique de la maladie (plus de 12 mois), le traitement aux	Pour l'ensemble des cas, l'évaluation du traitement est basée sur la résolution ou la réduction du saignement corrélée avec un doublement du décompte plaquettaire ou l'augmentation du nombre de plaquettes supérieure à $30 \times 10^9/L$ dans les 7 jours suivant le début du traitement. Les critères utilisés pour le renouvellement du traitement pour la forme chronique sont une augmentation du décompte plaquettaire suite au traitement mais qui ne peut se maintenir dans le	Dans le cas d'hémorragie menaçant la vie de l'enfant ou de saignement important ou de chirurgie, aucune évaluation n'est obligatoire. Pour la forme chronique de la maladie, une évaluation par un hématalogue, un pédiatre ou un généraliste est	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		<p>IgIV sert à contrôler les saignements modérés à sévères ou les risques de saignement chez les enfants avec un décompte plaquettaire inférieur à $30 \times 10^9/L$, qui ont déjà démontré une bonne réponse aux traitements par Ig et qui présente des contre-indications ou des échecs avec d'autres traitements.</p> <p>- Dans le cas de chirurgie chez les enfants atteints de la forme chronique de la maladie, les IgIV sont requises afin d'atteindre un décompte plaquettaire qui est considéré comme sûr selon l'acte chirurgical tels qu'un traitement dentaire mineur (décompte plaquettaire supérieur à $30 \times 10^9/L$), un traitement dentaire majeur (décompte plaquettaire supérieur à $50 \times 10^9/L$), une chirurgie mineure (décompte plaquettaire supérieur à $50 \times 10^9/L$), une chirurgie majeure (décompte plaquettaire supérieur à $80 \times 10^9/L$) et une neurochirurgie (décompte plaquettaire supérieur à $100 \times 10^9/L$).</p> <p>Niveau de preuve Category 1</p>	<p>temps au-dessus de $30 \times 10^9/L$, une résolution ou une réduction du saignement corrélée à un doublement du nombre de plaquette ou à une augmentation du décompte plaquettaire supérieure à $10 \times 10^9/L$ dans les 7 jours suivant le début du traitement ou dans le cas d'un patient sans saignement un simple doublement du nombre de plaquettes ou une augmentation du décompte plaquettaire supérieure à $30 \times 10^9/L$ dans les 7 jours suivant le début du traitement.</p>	<p>recommandée tous les 6 mois.</p>	
<p>R-U (2011)</p>	<p>Dose simple de 0.8-1g/kg pour la forme aiguë, répétée aux besoins si le décompte plaquettaire est toujours faible.</p> <p>Recommendation short-term treatment</p> <p>Dose simple de 0.8-1g/kg pour la forme persistante, répétée aux besoins si le décompte plaquettaire est toujours faible.</p> <p>Recommendation short-term treatment</p>	<p>- Les IgIV sont recommandées pour la forme aiguë de la maladie si les patients présentent une contre-indication aux corticostéroïdes ou s'ils nécessitent une augmentation rapide des plaquettes. Les IgIV sont également recommandées chez les patients ne répondant pas aux corticostéroïdes et pour lesquels les autres traitements sont contre-indiqués ou en prévision d'une chirurgie afin d'atteindre un décompte plaquettaire sécuritaire.</p> <p>Les IgIV sont recommandées chez les enfants de moins de 16 ans en cas d'urgence ou avant une procédure susceptible de provoquer un saignement.</p> <p>- Les IgIV sont recommandées dans les cas d'urgence chez les patients atteints par la forme persistante de la maladie et qui n'ont répondu à aucun autre traitement (ex :</p>	<p>L'évaluation du traitement est basée sur l'arrêt du saignement et sur l'augmentation du nombre de plaquettes.</p>	<p>n.d.</p>	<p>n.d.</p>

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		<p>hémorragie menaçant la vie ou saignement critique).</p> <p>Aucune recommandation pour la forme chronique de la maladie, car les preuves d'efficacité des Ig sont limitées.</p> <p>Niveau de recommandation grade A, de preuve level Ib evidence et de priorisation Red Indication</p>			
Neunert 2011	Dose unique 0.8-1g/kg Grade A Niveau de preuve Ib	<p>Thrombopénie immune aiguë : Les IgIV en dose unique ou les corticostéroïdes pendant une courte période est la première ligne de traitement.</p> <p>Niveau de preuve et de recommandation Grade 1B</p> <p>Les IgIV peuvent être utilisés si une augmentation rapide du décompte plaquettaire est désirée.</p> <p>Niveau de preuve et de recommandation Grade 1B</p>	n.d.	n.d.	n.d.
Provan 2010	Dose unique 0.8-1g/kg sur 1 jour Niveau de preuve level Ib	Les IgIV sont recommandées comme 1 ^{er} ligne de traitement pour augmenter le décompte plaquettaire chez l'enfant avec une thrombopénie immune aiguë ou chronique.	n.d.	n.d.	n.d.
De Mattia 2010	0,8 g/kg	<p>Therapeutic strategies in chronic childhood ITP :</p> <p>A- Emergency¹ (appropriate/necessary action) : IVIGs or IV methylprednisolone or Iv anti-D IGs.</p> <p>B- Maintenance (appropriate/necessary action) : observation/suggestions or IV anti-D IGs every 3–5 weeks, or IVIGs every 3–4 weeks.</p> <p>¹ In well-selected cases, it is possible to combine treatments and add platelet transfusion.</p> <p>Subjects undergoing low- and high-risk bleeding surgery with a platelet count < 50 x 10⁹/l must be treated with IVIGs or anti-D IGs or methylprednisolone, or combination treatment if necessary, to raise the platelet count, even if only temporarily (8.9 – appropriate/necessary action).</p>	n.d.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		The choice of treatment must be based on previous responses, and in the absence of these data IVIGs must be privileged for the greater chances of a fast response (8.9 – appropriate/necessary action).			
Loggetto 2013	n.d.	The first line therapy for newly diagnosed ITP patients with platelet counts usually < 20 x 10 ⁹ /L and active bleeding are IVIg, corticosteroids or anti-D.	n.d.	n.d.	n.d.
Thrombopénie immune aiguë ou chronique chez l'adulte					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : Dose initiale de 1-2g/kg ajustée selon le poids et divisée sur 2 à 5 jours. Dose d'entretien 1-2g/kg en dose unique ou divisée sur 2 à 5 jours ajustée selon le poids et les besoins du patient. Dose renouvelée toutes les 4 à 6 semaines (rarement plus de 1g/kg en une seule dose).	Les IgIV sont recommandées chez les patients présentant une thrombopénie sévère (moins de 20x10 ⁹ /L) ou chronique réfractaire aux autres traitements ou pour lesquels les autres traitements sont contre-indiqués. Les IgIV sont également recommandées chez les patients avec une thrombopénie immune aiguë et sévère qui présente un défaut hémostatique ou un saignement actif, avant une chirurgie planifié ou associée avec d'autres facteurs de risque concomitants au saignement. Niveau de recommandation Do	L'évaluation de l'utilisation des IgIV doit être basée sur des mesures objectives de l'efficacité du traitement et établies au début du traitement.	L'évaluation de l'efficacité du traitement doit être réalisée au plus tard 6 mois après le début du traitement et au moins une fois par an par la suite.	Si l'efficacité clinique n'est pas démontrée, le traitement doit être arrêté.
Australie (2018)	- Dose simple ou divisée de 0.8-2g/kg dans le cas d'un nouveau diagnostic.	- Les IgIV sont recommandées chez les patients avec un diagnostic de thrombopénie auto-immune de moins de 12 mois, présentant un décompte plaquettaire inférieur à 30x10 ⁹ /L, des saignements ou des risques de saignement et ne répondant pas à un traitement de 14 jours par	Pour l'ensemble des conditions, l'efficacité du traitement est basée sur une résolution ou une réduction des saignements corrélée avec un doublement du nombre de plaquette ou à une augmentation du décompte plaquettaire supérieure à 10x10 ⁹ /L dans les 7 jours suivant le	L'évaluation du traitement est recommandée tous les 6 mois par un hématologue, un pédiatre ou un généraliste, pour la forme chronique de	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	<p>- Dose d'entretien simple ou divisée de 0.4-2g/kg pour les patients avec un diagnostic de thrombopénie auto-immune ou persistante de moins de 12 mois et pour les patients avec une thrombopénie chronique où la splénectomie a échoué ou est contre-indiqué et présentant un échec de traitement de 2^{ème} intention. Dose renouvelée toutes les 4 à 6 semaines selon les symptômes et le décompte plaquettaire (maximum de 2g/kg pour une période de 4 semaines).</p> <p>- Dose simple ou divisée de 1-2g/kg dans le cas d'hémorragie ou de risque d'hémorragie menaçant la vie du patient.</p>	<p>corticostéroïdes ou pour lesquels les corticostéroïdes sont contre-indiqués.</p> <p>- Dans le cas d'un nouveau diagnostic de moins de 12 mois ou de thrombopénie auto-immune persistante, le traitement par IgIV avec ce dosage est utilisé chez les patients, présentant un décompte plaquettaire inférieur à $30 \times 10^9/L$, des saignements ou des risques de saignement, ne répondant pas à un traitement de 14 jours par corticostéroïdes ou pour lesquels les corticostéroïdes sont contre-indiqués et suite un échec des traitements de 2^{ème} intention. Dans le cas de thrombopénie chronique avec un diagnostic de plus de 12 mois, le traitement aux IgIV commence lors de la présence des caractéristiques suivantes : un décompte plaquettaire inférieur à $30 \times 10^9/L$, des saignements ou des risques de saignement, un échec ou une contre-indication à la splénectomie, un échec des traitement de 2^{sde} ligne et pour lequel un 1^{er} traitement aux IgIV a permis de résoudre ou de réduire le saignement en corrélation avec un doublement du nombre de plaquettes ou à une augmentation du décompte plaquettaire supérieure à $10 \times 10^9/L$ ou dans le cas de patient sans saignement où les IgIV ont permis de doubler le nombre de plaquettes ou augmenter le décompte plaquettaire à plus de $30 \times 10^9/L$ dans les 7 jours suivant le début du traitement.</p> <p>- Dans le cas d'une thrombopénie auto-immune associée à une hémorragie ou un risque d'hémorragie menaçant la vie du patient, le traitement par IgIV commence lorsqu'il y a une hémorragie intracrânienne associée à un décompte plaquettaire inférieur à $100 \times 10^9/L$, une hémorragie menaçant la vie du patient associée à un décompte plaquettaire à $50 \times 10^9/L$ ou lorsqu'il y a un risque d'hémorragie associé à un décompte plaquettaire inférieur à $30 \times 10^9/L$. Les IgIV doivent être</p>	<p>début du traitement ou dans le cas de patient sans saignement sur un doublement du nombre de plaquette et un décompte plaquettaire supérieur à $30 \times 10^9/L$ dans les 7 jours suivant le début du traitement.</p> <p>- Dans les cas persistants et chroniques de la maladie, le traitement aux IgIV est poursuivi si le décompte plaquettaire est inférieur à $30 \times 10^9/L$, et si une réduction des saignements corrélée avec un doublement du nombre de plaquette ou à une augmentation du décompte plaquettaire supérieure à $10 \times 10^9/L$ dans les 7 jours suivant le début du traitement ou si le patient a bien répondu aux IgIV lors d'un traitement précédent.</p>	<p>la maladie chez les patients présentant un diagnostic de plus de 12 mois.</p>	

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	- Dose simple ou divisée de 1-2g/kg en prévision d'une chirurgie si le décompte plaquettaire est faible.	recommandées dans les cas décrit ci-dessus qui nécessitent une réponse rapide ou présentant un échec ou une contre-indication aux traitements par corticostéroïdes. - Dans le cas de chirurgie, les IgIV sont requises afin d'atteindre un décompte plaquettaire considéré comme sûr selon l'acte chirurgical requis tels qu'un traitement dentaire mineur (décompte plaquettaire supérieur à $30 \times 10^9/L$), un traitement dentaire majeur (décompte plaquettaire supérieur à $50 \times 10^9/L$), une chirurgie mineure (décompte plaquettaire supérieur à $50 \times 10^9/L$), une chirurgie majeure (décompte plaquettaire supérieur à $80 \times 10^9/L$) et une neurochirurgie (décompte plaquettaire supérieur à $100 \times 10^9/L$). Niveau de preuve Category 2a	Dans le cas de chirurgie, l'évaluation n'est pas obligatoire toutefois le décompte plaquettaire nécessaire pour la chirurgie doit être atteint.		
R-U (2011)	Dose simple de 1g/kg pour la forme aiguë, répétée aux besoins si le décompte plaquettaire est toujours faible. Dose simple de 1g/kg pour la forme persistante, répétée aux besoins si le décompte plaquettaire est toujours faible. Recommendation short-term treatment	- Les IgIV sont recommandées pour la forme aiguë de la maladie si les patients présentent une contre-indication aux corticostéroïdes ou s'ils nécessitent une augmentation rapide des plaquettes. Les IgIV sont également recommandées chez les patients ne répondant pas aux corticostéroïdes et pour lesquels les autres traitements sont contre-indiqués ou en prévision d'une chirurgie afin d'atteindre un décompte plaquettaire sécuritaire. - Les IgIV sont recommandées dans les cas d'urgence chez les patients atteints par la forme persistante de la maladie et qui n'ont répondu à aucun autres traitements (ex : hémorragie menaçant la vie ou saignement critique). Aucune recommandation pour la forme chronique de la maladie, car les preuves d'efficacité des Ig sont limitées. Niveau de recommandation grade A, de preuve level la evidence et de priorisation Red Indication	L'évaluation du traitement est basée sur l'arrêt du saignement et sur l'augmentation du nombre de plaquettes.	n.d.	n.d.
Neunert 2017	n.d.	Les IgIV sont recommandées avec des corticostéroïdes dans le cas où une	n.d.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
	Dose unique 1g/kg répétée au besoin Niveau de preuve et de recommandation Grade 2B	augmentation du décompte plaquettaire est requis. Niveau de preuve et de recommandation Grade 2B Les IgIV ou anti-D sont utilisés comme première ligne de traitement chez les patients présentant une contre-indication aux corticostéroïdes. Niveau de preuve et de recommandation Grade 2C			
Provan 2010	Dose 0,4 g/kg par jour pendant 5 jours ou 1g/kg par jour pendant 1-2 jours. Dose de maintenance 0.3-0,4 g/kg toutes les 3 à 4 semaines	Les IgIV sont recommandées comme option lors de la 1 ^{er} ligne de traitement d'une thrombopénie immune. Les IgIV sont recommandées comme première ligne de traitement chez les patients atteints d'une thrombopénie immune ayant un nouveau diagnostic et présentant une immunodépression doivent être traités avec une forte dose. L'utilisation IgIV en association avec prednisone est recommandée en cas de saignement incontrôlé. Pour les patients nouvellement diagnostiqués et présentant un saignement important ou un risque de saignement ou qui ne répondent pas au prednisone les IgIV ou anti-D sont recommandés. Pour cela certains patients doivent avoir des contre-indications aux hautes doses de stéroïde (diabète insulino-dépendant). En cas d'urgence, les IgIV associées à de fortes doses de corticostéroïdes devraient être utilisées initialement pour augmenter rapidement le décompte plaquettaire. Grade C	Retour du décompte plaquettaire à la normale. n.d	n.d.	Arrêt des IgIV après 1 ou 2 jours si la réponse ne semble pas adéquate
CBO 2011	n.d	Les IgIV sont recommandées seules ou en association avec prednisolone et peut être associée avec une transfusion de plaquettes au besoin.	n.d	n.d	n.d

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Ozelo 2018	n.d.	Thrombopénie immune aiguë : The initial therapeutic options for ITP patients with platelet counts generally $< 30 \times 10^9/L$ and active bleeding are corticosteroids and IV immunoglobulin. A combination of these therapies may be appropriate in emergency situations. Refractory patients may require platelet transfusions, which are more effective in combination with an IV immunoglobulin infusion.	n.d	n.d	n.d
Thrombopénie immune durant la grossesse					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : Durant la grossesse : Dose initiale 1-2g/kg ajustée selon le poids et répartie sur 2-5 jours. Dose d'entretien unique ou divisée sur 2-5 jours 1-2g/kg ajustée selon le poids et les besoins et renouvelée toutes les 4-6 semaines (rarement plu de 1g/kg en une seule dose).	Femme enceinte avec une thrombopénie auto-immune qui est sur le point d'accoucher. Niveau de recommandation Do	L'évaluation de l'utilisation des IgIV doit être basée sur des mesures objectives de l'efficacité du traitement et établies au début du traitement.	n.d.	n.d.
Australie (2018)	Dose initiale simple ou divisée 0.8-2g/kg renouvelée au besoin. Dose d'entretien simple ou divisée 0.4-2-g/kg renouvelée toutes 4-6 semaines tout au long de la grossesse dépendamment des symptômes et du décompte plaquettaire avec un maximum de 2g/kg sur une période de 4 semaines	Les IgIV sont utilisés chez les femmes enceintes atteintes de thrombopénie auto-immune, présentant soit un décompte plaquettaire inférieur à $30 \times 10^9/L$ associé à un risque d'hémorragie, soit un décompte plaquettaire inférieur à $80 \times 10^9/L$ associé à une hémorragie menaçant la vie de la patiente ou soit en prévision de l'accouchement associée à un décompte plaquettaire inférieur à $100 \times 10^9/L$. Dans un contexte d'un traitement d'entretien, les IgIV sont recommandées de manière continue chez les patientes présentant les mêmes caractéristiques cliniques décrits précédemment et qui ont bien répondu à 1 ^{er} traitement. Niveau de preuve Category 2a	L'efficacité du traitement est basée sur une résolution ou une réduction des saignements corrélée avec un doublement du nombre de plaquette ou à une augmentation du décompte plaquettaire supérieure à $10 \times 10^9/L$ dans les 7 jours suivant le début du traitement ou dans le cas de patient sans saignement présentant un doublement du nombre de plaquette et un décompte plaquettaire supérieur à $30 \times 10^9/L$ dans les 7 jours suivant le début du traitement.	L'évaluation n'est pas obligatoire pour cette indication.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation) Recommandation short-term treatment	Les IgIV sont recommandées chez les femmes enceintes atteintes de thrombopénie auto-immune qui ne répondent pas aux stéroïdes ou pour lesquelles les stéroïdes sont contre-indiqués ou induisent des effets secondaires importants. Les femmes enceintes avec un décompte plaquettaire supérieur à $20-30 \times 10^9/L$ ne nécessitent pas un traitement systématique par IgIV. Les IgIV peuvent être considérées avant un accouchement afin de permettre une augmentation rapide du nombre de plaquette et permettre une anesthésie par épidurale (plaquettes $>75 \times 10^9/L$) ou une césarienne (plaquettes $>50 \times 10^9/L$). Niveau de recommandation grade B, de preuve level IIb et de priorisation Red Indication	n.d.	n.d.	n.d.
Neunert 2017	n.d.	Les patientes enceintes avec une thrombopénie immune dont la maladie nécessite un traitement reçoivent soit des corticostéroïdes ou des IgIV. Niveau de preuve et de recommandation Grade 1C	n.d.	n.d.	n.d.
Provan 2010	Dose 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours ou 1g/kg/jour pendant 1-2 jour	Recommandé chez les patientes enceintes qui présentent un traitement par corticostéroïde est inefficace ou qui nécessite une augmentation rapide du décompte plaquettaire. Après une première réponse adéquate à ce traitement, les IgIV peuvent être répétées au besoin pour prévenir des hémorragies ou pour obtenir un décompte plaquettaire adéquat pour un accouchement. Niveau de preuve evidence level IV.	n.d.	n.d.	n.d.
Thrombopénie néonatale secondaire à une maladie auto-immune chez la mère					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : Dose unique de 1g/kg répétée au besoin selon les symptômes cliniques	Les IgIV sont recommandées chez les nourrissons nés d'une mère atteinte par une maladie auto-immune en association avec d'autres traitements. Les IgIV doivent être prescrit par un pédiatre en néonatalogie. Niveau de recommandation Do	L'évaluation de l'utilisation des IgIV doit être basée sur des mesures objectives de l'efficacité du traitement et établies au début du traitement.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Australie (2018)	Dose pour le nouveau-né 1g/kg répétée au besoin si la thrombopénie persiste.	Le traitement est utilisé chez les nourrissons né d'une mère souffrant de thrombopénie immune et présentant un décompte plaquettaire inférieur à $30 \times 10^9/L$. Niveau de preuve Category 4a	n.d.	n.d.	n.d.
R-U (2011)	s.o. (absence de recommandation)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CBO 2011	n.d.	Les IgIV sont recommandées comme traitement de choix pour les enfants né d'une mère présentant une thrombopénie immune et avec un décompte plaquettaire inférieur à $50 \times 10^9/L$ sans signe de saignement. En cas de thrombopénie persistante les IgIV peuvent être combinées avec methylprednisolone. Les IgIV associées à une transfusion de plaquettes sont recommandées pour les nourrissons présentant un décompte plaquettaire inférieur à $20 \times 10^9/L$ et/ou un saignement.	n.d.	n.d.	n.d.
Provan 2010	Dose 1g/kg répétée au besoin 4-6 semaines après la naissance	Les IgIV sont recommandées pour les nourrissons né d'une mère atteint de thrombopénie immune et présentant un décompte plaquettaire inférieur à $20 \times 10^9/L$. Les hémorragies chez le nourrisson pouvant menacées la vie doivent être traitée par une transfusion de plaquettes et par IgIV	n.d.	Évaluation de la thrombopénie par mois	n.d.
Thrombopénie allo-immune néonatale ou fœtale					
Canada (2018)	Alberta-Manitoba–Saskatchewan (2018) : Dose tout au long de la grossesse 1g/kg par semaine Dose unique pour le nourrisson 1g/kg qui peut être renouvelée une fois si la thrombopénie persiste.	Le début du traitement dépend des risques individuels et des antécédents de la mère. Le traitement par IgIV est utilisé chez les fœtus qui présentent une thrombopénie ou une hémorragie spontanée, chez le nourrisson qui présentent une thrombopénie avec ou sans hémorragie ou chez la femme enceinte qui présentent des antécédentes (mort fœtal inexplicée lors de grossesse présence) ou des anticorps maternels anti-plaquettes (ex : anti-HPA-1a et anti-HPA-5b). Niveau de recommandation Do	L'évaluation de l'utilisation des IgIV doit être basée sur des mesures objectives de l'efficacité du traitement et établies au début du traitement.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
Australie (2018)	<p>-Dose chez la femme enceinte n'ayant pas d'antécédent pour cette maladie lors de précédente grossesse 1g/kg (jusqu'à un poids maternelle de 100 kg) renouvelée toutes les semaines et tout au long de la grossesse.</p> <p>- Dose chez la femme enceinte ayant des antécédents de mort fœtal non expliqué ou ayant souffert de cette maladie lors de grossesses précédentes 1-2g/kg (jusqu'à un poids maternelle de 100kg) renouvelée toutes les semaines et ceci tout au long de la grossesse</p> <p>- Dose pour le nouveau-né 1g/kg répétée au besoin si la thrombopénie persiste.</p> <p>Dans le cas d'antécédent de thrombopénie chez un nourrisson précédent sans hémorragie intracrânienne le traitement commence à partir de la 20^{ème} semaine de grossesse à 1-2g/kg pour augmenter à 2g/kg lors de la 32^{ème} semaine. Dans le cas d'antécédent d'hémorragie intracrânienne chez un nourrisson précédent diagnostiqué avant la 28^{ème} semaine de gestation, le traitement lors de la nouvelle grossesse commence à partir de la 12^{ème} semaine de grossesse à 1g/kg pour augmenter à 2g/kg lors de la 28^{ème} semaine. Si le diagnostic d'hémorragie intracrânienne a été posé avant la 28^{ème} semaine lors d'une précédente grossesse, le traitement pour cette nouvelle grossesse doit commencer à la 12^{ème} semaine à 2g/kg et ceci jusqu'à la naissance.</p> <p>Niveau de preuve Category 4a</p>	<p>Les IgIV sont recommandées chez les femmes enceintes dans le cas de thrombopénie fœtale ou d'hémorragie spontanée chez le fœtus, de mort de nourrisson inexpliqué ou affecté par la même maladie lors de précédente grossesse et de présente d'alloanticorps spécifiques des plaquettes chez la mère. Le traitement est également recommandé chez les nourrissons présentant une thrombopénie néonatale associée à un décompte plaquettaire inférieur à $30 \times 10^9/L$.</p> <p>Niveau de preuve Category 4a</p>	n.d.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
R-U (2011)	Dose chez la femme enceinte de 1g/kg tout au long de la grossesse et toutes les semaines. Dose unique chez le nourrisson de 1g/kg renouvelée ≥ 1 fois si la thrombopénie persiste. Recommendation long-term treatment	Les IgIV sont recommandées chez le fœtus présentant une thrombopénie ou une hémorragie spontanée, chez le nourrisson présentant une thrombopénie avec ou sans hémorragie et chez la femme enceinte ayant des antécédents de mort inexpliqué du fœtus lors d'une précédente grossesse et d'alloanticorps anti-paquettes qui sont connus pour causer cette maladie (HPA-1 et HPA-5b). Niveau de recommandation grade C, de preuve level III evidence et de priorisation Red Indication	L'évaluation du traitement est basée sur l'augmentation du décompte plaquettaire et sur le succès de la grossesse.	n.d.	n.d.
New 2016	n.d.	Les IgIV sont à considérer dans le cas de thrombopénie allo-immune néonatale réfractaire à la transfusion de plaquette HPA-1a/5b négatif ou si les plaquettes avec un antigène approprié est indisponible. Niveau de preuve et de recommandation 1C	n.d.	n.d.	n.d.
Lieberman 2019	0,5 à 2 g/kg/semaine	Postnatal : Suggestions for practice: If a platelet transfusion is indicated for the neonate and if HPA selected platelets are not immediately available, HPA non-selected platelets should be transfused. If HPA-1a negative platelets are transfused and if the platelet increment is inadequate, look for other HPA discrepancies. Platelets do not need to be HLA typed. In the rare circumstance where either HPA unselected or HPA selected platelets are not available; infuse the neonate with IVIG 1 g/kg. If there is a response to IVIG, it will not occur before 24–72 h whereas the neonate requires an increment immediately if there is bleeding or if the platelet count is less than $30 \times 10^9/l$. Antenatal : Antenatal IVIG administration to the mother, commencing at 12–16 weeks gestation, should be offered to all women in a	n.d.	n.d.	n.d.

GPC	Dose et fréquence d'administration	Critères d'amorce du traitement	Critères d'évaluation	Fréquence d'évaluation	Critère d'arrêt
		<p>subsequent pregnancy with maternal fetal incompatibility who have had a previous fetus or neonate with FNAIT-related ICH (very low evidence, strong recommendation).</p> <p>For all other pregnancies with a previous neonate with FNAIT (without ICH), administering antenatal IVIG to the mother should be discussed prior to a subsequent pregnancy or when pregnancy with maternal fetal incompatibility is confirmed (very low evidence, strong recommendation).</p> <p>a. If antenatal intervention is required, IVIG administration to the mother should be started between 20 and 22 weeks (and not later than 24 weeks) gestation (very low evidence, strong recommendation).</p>			

Tableau G-2 Modalités d'usage provenant des monographies pour les préparations d'IgIV et d'IgSC ayant une indication homologuée en hématologie

Nom commercial	Contre-indications	Encadré sur les mises en garde et précautions les plus importantes	Populations particulières	Posologie et considérations posologiques
GAMMAGARD LIQUID (IgIV)	<ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients présentant des réactions d'hypersensibilité grave aux Ig humaines. - Chez les personnes présentant un déficit important en IgA (IgA < 0,05 g/L) et qui peuvent produire des anticorps pouvant provoquer une réaction anaphylactique grave. Des cas d'anaphylaxie associés à l'utilisation de GAMMAGARD LIQUID sont été signalés, même s'il contient peu d'IgA (≤ 0,14 mg par mL). 	<p>L'administration d'IgIV a été associée à des cas de dysfonction rénale, y compris de néphrite tubulaire aiguë et de néphropathie tubulaire proximale, d'insuffisance rénale aiguë (y compris GAMMAGARD LIQUID), de néphrose osmotique, d'accidents thrombotiques et de décès. Chez les patients avec une prédisposition à une insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées à la concentration minimale disponible et au débit de perfusion le plus faible possible. Les préparations d'IgIV contenant du saccharose comme stabilisant ont été responsable d'une large part des cas de dysfonctionnement ou d'insuffisance rénal. Il est faut faire preuve de prudence au moment de la prescription et l'administration des Ig, car certains traitements par IgIV ont été associé à des accidents thrombotique et thromboembolique.</p>	<p>L'innocuité des IgIV chez les femmes enceintes ou qui allaitent n'a pas été établie dans des essais cliniques contrôlés, donc les IgIV doivent être administré avec prudence.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de substitution des déficits immunitaires secondaires lors de greffe de moelle osseuse allogénique : Dose 0.2 à 0,4 g/kg toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un niveau minimal d'IgG d'au moins 4 à 6 g/L. - Traitement de substitution des déficits immunitaires secondaires associés à des infections et dans le cas de prophylaxie de la réaction du greffon contre l'hôte : Dose 0,5 g/kg toutes les semaines à partir du jour 7 et jusqu'à 3 mois après la transplantation. - Traitement de substitution des déficits immunitaires secondaires associés à une absence persistante de production d'anticorps : Dose 0,5 g/kg tous les mois jusqu'à ce que le taux d'anticorps revienne à un niveau normal. - Purpura thrombopénique idiopathique : Dose 0.8 à 1g/kg selon le poids du patient au jour 1 avec une répétition dans les 3 jours suivant ou 0,4 g/kg selon le poids du patient par jour pendant 2 à 5 jours. <p>Chez les patients présentant des risques d'insuffisance rénale aiguë ou d'effets indésirables thromboemboliques, GAMMAGARD LIQUID soit être administré au débit de perfusion le plus faible et les patients doivent être adéquatement hydratés avant l'administration. Dans le cas d'amorce d'un traitement ou de changement de marque d'IgIV il est recommandé d'amorcer la perfusion au débit le plus faible, puis d'augmenter jusqu'au débit maximal s'ils ont toléré plusieurs perfusions aux débits intermédiaires de perfusion.</p>
PRIVIGEN (IgIV)	<ul style="list-style-type: none"> - Chez les personnes souffrant de déficit sélectif en IgA et dont la présence d'anticorps anti-IgA est confirmée. - Chez les patients qui ont déjà présenté une 	<p>Des cas de dysfonction rénale ou d'insuffisance rénale aiguë, de néphrose osmotique et de décès ont été signalés en association avec l'utilisation d'IgIV humaines. Chez les patients prédisposés à une insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrée à la vitesse de perfusion la plus lente possible.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Privigen doit être administré aux femmes enceintes et qui allaitent seulement si les avantages l'emportent sur les risques associés à son utilisation. - Pédiatrie : l'innocuité et l'efficacité de Privigen n'ont pas été établies chez les patients de 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des patients atteints d'un déficit immunitaire secondaire : Dose 0.2 à 0,8 g/kg selon le poids corporel, toutes les 3 à 4 semaines jusqu'à une concentration IgG sérique d'au moins 5 g/L - Traitement des patients atteints de purpura thrombopénique immunitaire : Dose 1g/kg de

Nom commercial	Contre-indications	Encadré sur les mises en garde et précautions les plus importantes	Populations particulières	Posologie et considérations posologiques
	réaction anaphylactique ou une réaction systémique grave associées à l'administration d'Ig humaine.	L'administration d'Ig peut être associée à des événements thrombotiques, il est donc nécessaire de faire preuve de prudence lors de la prescription et l'administration des Ig. L'utilisation de Privigen chez les patients atteints d'hyperprolénémie (type I et II) doit être réalisée avec prudence, car Privigent contient comme stabilisant la L-proline.	moins de 15 ans atteints de purpura thrombopénique immunitaire. Gériatrie : chez les patients âgés de plus de 65 ans qui sont considérés comme présentant un risque accru de développement d'une insuffisance rénale, il est nécessaire de faire preuve de prudence et d'administrer Privigen à la vitesse de perfusion la plus lente.	poids corporel pendant 2 jours consécutifs soit une dose totale de 2g/kg de poids corporel.
GAMUNEX et IGIVnex (produit par le même procédé que Gamunex dans la même société mais avec le plasma fournit par HQ et SCS) (IgIV)	<ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant. - Chez les personnes ayant déjà présentées une réaction anaphylactique ou générale grave aux Ig humaine. - GAMUNEX doit être administré avec une extrême prudence aux personnes souffrant d'un déficit sélectif en IgA grave (IGA<0,05 g/L) et chez lesquelles des anticorps anti-IgA sont présents. 	Les IgIV sont associées au dysfonctionnement rénal, à l'insuffisance rénale aiguë, à la néphrose osmotique et à la mort. Une anémie hémolytique, une hémolyse et une réaction hémolytique ont été signalées en association avec l'utilisation GAMUNEX et d'autres IgIV humaines. L'utilisation d'IgIV a été associée avec la survenue d'événements thromboemboliques. Il faut donc user de prudence lors de la prescription et de l'administration d'Ig.	<ul style="list-style-type: none"> - Gamunex doit être administré à une femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue. - Femmes qui allaitent : Les Ig passent dans le lait maternel et peuvent contribuer à la transmission d'anticorps protecteurs au nouveau-né. 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement du purpura thrombocytopenique idiopathique : Dose 2g/kg qui peut être divisée en 2 perfusions de 1g/kg administrée sur 2 jours consécutifs ou en 5 perfusions de 0,4 g/kg administrées sur 5 jours consécutifs. Si une augmentation suffisante du nombre de plaquette est obtenue 24 heures après l'administration de la première des deux perfusions de 1g/kg, il n'est pas nécessaire d'administrer la deuxième perfusion de 1g/kg. - Traitement lors de greffe de la moelle osseuse allogénique : Dose 0,5 g/kg 7 jours et 2 jours avant la greffe puis une fois la semaine jusqu'à 90 jours après la greffe. - Traitement lors d'immunodéficience secondaire par Gamunex par voie sous-cutané : Dose = dose par IV administrée antérieurement x 1,37 puis en divisant cette dose en dose hebdomadaire selon l'intervalle du traitement antérieur par IGIV.
OCTAGAM(IgIV)	<ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à des ingrédients de sa formulation ou à un composant du récipient. - Chez les patients qui ont des antécédents 	<ul style="list-style-type: none"> - lien entre l'administration d'Ig et développement d'événements thrombotiques. Par conséquent, il convient de prendre les précautions nécessaires au moment de prescrire et d'administrer des Ig. - lien entre une insuffisance rénale aiguë et l'administration d'IgIV, il est recommandé de recourir à la plus faible concentration du produit et au débit de perfusion le moins rapide qui est jugée comme efficace. 	<ul style="list-style-type: none"> - Femmes enceintes ou qui allaitent : l'innocuité n'a pas été établie par des essais cliniques comparatifs. C'est pourquoi il doit être utilisé avec la plus grande prudence chez les femmes enceintes ou qui allaitent. - Pédiatrie : aucune donnée spécifique n'est disponible. 	Les patients doivent être correctement hydratés au préalable de l'administration d'Octagam. Dans le cas de présence de facteur de risque, Octagam doit être utilisé à la plus faible concentration et au débit de perfusion le moins rapide qui est jugé efficace. - Traitement immunomodulateur du purpura thrombopénique immunologique : Dose 2g/kg divisée en 2 doses de 1g/kg administrée sur 2

Nom commercial	Contre-indications	Encadré sur les mises en garde et précautions les plus importantes	Populations particulières	Posologie et considérations posologiques
	de réaction allergique à une préparation contenant des Ig humaines ou à un des composants d'Octagam. - Chez des personnes présentant un déficit en IGA avec une prosuconne connue d'anticorps anti-IgA.		-Gériatrie : risque de surdosage possible chez les personnes en surcharge pondérale et risque d'insuffisance rénale aiguë. Le nombre de patients âgés ayant fait l'objet d'essais cliniques est limité.	jours consécutifs. le traitement peut être renouvelé en cas de rechute.
PANZYGA (IgIV)	- Chez les patients ayant eu une réaction anaphylactique ou générale grave à une préparation d'Ig humaines. - chez les personnes présentant un déficit sélectif en IgA associé à la formation d'anticorps dirigés contre les IgA.	- Preuve d'un lien entre l'administration d'Ig et la survenue d'événement thrombotique, il donc faire preuve de prudence en prescrivant et en administrant une préparation d'Ig. - lien entre des cas d'insuffisance rénale aiguë et l'utilisation IgIV notamment celles qui contiennent du sucrose Panzyga ne contient pas de sucrose.	- Femmes enceintes ou qui allaitent : l'innocuité n'a pas été établie au cours d'essais cliniques contrôlés. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence en administrant Panzyga à une femme enceinte ou qui allaitent. -Gériatrie : Panzyga devrait être utilisé avec prudence chez les patients de plus de 65 ans à risque accru d'insuffisance rénale.	Les patients doivent être bien hydratés avant d'amorcer la perfusion de Panzyga. Chez les patients à risque, Panzyga doit être administré au débit le plus faible possible. - Traitement d'un déficit immunitaire secondaire : Dose 0.2 à 0,8 g/kg de poids corporel administrée aux 3 à 4 semaines jusqu'à obtention d'une concentration d'IgG d'au moins 5 g/L et des réponses cliniques souhaitées. - traitement du purpura thrombopénique auto-immun : Dose 2g/kg qui peut être fractionnée en 2 doses de 1g/kg administrée durant 2 jours consécutifs. Le traitement peut être renouvelé en cas de rechute.
CUVITRU (IgSC)	- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation de ce dernier ou des composants du récepteur. - Chez les patients qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique ou une réaction d'hypersensibilité générale grave à l'administration sous-cutanée d'Ig humaines. - Chez les patients présentant un déficit	- Des accidents thrombotiques et thromboemboliques associés au traitement par Ig ont été signalés, il faut faire donc preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des Ig. - Une dysfonction rénale/insuffisance rénale aiguë, une nécrose tubulaire aiguë, une néphropathie tubulaire proximale, une néphrose osmotique et le décès peuvent survenir pendant l'emploi d'un traitement par Ig, en particulier avec ceux contenant du saccharose. Cuvitru ne contient pas de saccharose.	-Femmes enceintes ou qui allaitent : pas de données sur l'utilisation de Cuvitru chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Cuvitru doit être administrés à ces femmes avec prudence et qu'en cas d'indications claires. - Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de Cuvitru n'ont pas été évaluées chez les nouveau-nés ou les nourrissons de moins de 2 ans. -Gériatrie : Surveillez les patients présentant un risque accru d'insuffisance rénale ou d'accident thrombotique. Ne pas dépasser la dose recommandée et perfuser à un débit minimal pratiquement réalisable.	Traitement des cas de déficit immunitaire humorale secondaire chez les patients adultes et les enfants de deux ans et plus : Dose 0.2 à 0,5 g/kg qui peut être fractionnée en dose quotidiennes maximales de 0,1 à 0,15 g/kg échelonnées sur plusieurs jours. Suite au maintien de la concentration IgG souhaitée, les doses d'entretien sont administrées à intervalles répétés jusqu'à l'obtention d'une dose mensuelle cumulative de 0,3 à 1g/kg. Patients qui recevaient auparavant un traitement par IgIV : dose hebdomadaire initiale = dose d'IgIV antérieure divisé par le nombre de semaines entre les administrations d'IgIV. Patients traités auparavant par d'autres IgSC : Dose hebdomadaire de Cuvitru identique à celle du traitement antérieur par IgSC.

Nom commercial	Contre-indications	Encadré sur les mises en garde et précautions les plus importantes	Populations particulières	Posologie et considérations posologiques
	grave en IgA et un antécédent d'hypersensibilité au traitement par Ig humaines.			
Hizentra (IgSC)	<p>- Chez les patients qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique ou une réaction systémique grave associée à l'administration d'Ig humaine normale ou aux composants de Hizentra.</p> <p>- Chez les patients atteints d'hyperprolinémie de type I et II étant donné qu'il contient de la L-proline comme stabilisant.</p>	<p>- Les Ig humaines normales peuvent entraîner une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez les patients qui ont présenté une bonne tolérance à une administration précédente d'Ig humaines normales. Tout soupçon de réaction allergique ou de type anaphylactique exige l'interruption immédiate de l'injection.</p> <p>- Preuve de l'association entre l'administration d'Ig et les événements thromboemboliques, il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit et administre des Ig.</p>	<p>- Femmes enceintes : L'innocuité de Hizentra chez la femme enceinte n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. Hizentra ne doit être donné aux femmes enceintes que si le besoin est clairement défini.</p> <p>- Femmes qui allaitent : Hizentra n'a pas été évalué chez les mères allaitantes.</p> <p>- Pédiatrie : Hizentra n'a pas été évalué chez les nouveau-nés ni les enfants.</p>	<p>Traitement pour le déficit immunitaire secondaire : Dose hebdomadaire de 0,1 à 0,2 g/kg de poids corporel administrée par voie sous-cutanée (dose mensuelle totale 0,4 à 0,8 g/kg).</p> <p>Patient traité antérieurement avec IgIV : Dose Hizentra = dose précédente d'IgIV divisée par le nombre de semaines entre chaque dose au cours du traitement du patient par IgIV.</p> <p>Patient traité auparavant par une autre IgSC : la dose Hizentra doit être égale à la dose d'IgSC antérieur.</p>

Nom commercial	Contre-indications	Encadré sur les mises en garde et précautions les plus importantes	Populations particulières	Posologie et considérations posologiques
cutaquist (IgSC)	<ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, ou à un composant du contenant. - Chez les patients ayant présenté une réaction systémique sévère ou une réaction anaphylactique à l'administration d'Ig humaine normale ou aux composants de cutaquist, tels que le maltose ou le polysorbate 80. 	<ul style="list-style-type: none"> - Les peuvent induire une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez les patients qui avaient supporté un traitement précédent par Ig humaines polyvalentes. L'injection doit être immédiatement interrompue si une réaction de type allergie ou anaphylactique est suspectée. - Corrélation entre l'administration Ig et les événements thromboemboliques tels que l'infarctus du myocarde, AVC, l'embolie pulmonaire et les thromboses veineuses profondes. 	<ul style="list-style-type: none"> - femmes enceintes : aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec cutaquist. La sécurité de l'utilisation de cutaquist chez les femmes enceintes n'a pas été établie au cours d'études cliniques. Cutaquist ne doit pas être administré aux femmes enceintes qu'en cas d'indication évidentes. - femmes allaitantes : cutaquist n'a pas été évalué chez les femmes enceintes. - non évalué sur les nouveau-nés ou les nourrissons. 	<p>Traitement pour les déficits immunitaires primitifs ou secondaires.</p> <p>Dose hebdomadaire recommandée est de 0,1 à 0,2 g/kg de poids corporel par voie cutanée.</p> <p>Patient traité antérieurement avec IgIV : Dose cutaquist = dose mensuelle d'IgIV divisée par le nombre de semaines entre chaque dose au cours du traitement du patient par IgIV.</p> <p>Patient traité auparavant par une autre IgSC : la dose cutaquist doit être égale à la dose d'IgSC antérieur.</p>

Classification des niveaux de preuve et des forces de recommandation des guides de pratique clinique

Tableau G-3 Force de recommandation employée par le guide de pratique clinique du Canada [Prairie Collaborative IG, 2018]

Do ✓	<ul style="list-style-type: none"> • The Guideline Development Group (GDG) accepted the original recommendation (from the seed guideline), which provided a prescriptive direction to perform the action or used the term “effective” to describe it. • The GDG supplemented a recommendation or created a new one, based on their collective professional opinion (with or without additional research evidence), which supported the action.
Do Not Know ?	<ul style="list-style-type: none"> • The GDG accepted the original recommendation, which did not recommend for or against the action or stated that there was “no evidence,” “insufficient or conflicting evidence,” or “no good evidence” to support its use. • The GDG supplemented a recommendation or created a new one, based on their collective professional opinion (with or without additional research evidence), which was equivocal with respect to supporting the action. <ul style="list-style-type: none"> ○ “Inconclusive evidence to recommend for or against”: the additional research evidence comprised at least one systematic review presenting conflicting or equivocal results or stating that the evidence in relation to the action was “limited,” “inconclusive,” “inconsistent,” or “insufficient.” ○ “Insufficient evidence to recommend for or against”: the additional research evidence did not include a systematic review.
Do Not Do ×	<ul style="list-style-type: none"> • The GDG accepted the original recommendation, which provided a prescriptive direction not to perform the action, used the term “ineffective” to describe it, or stated that the evidence does “not support” it. • The GDG supplemented a recommendation or created a new one, based on their collective professional opinion (with or without additional research evidence), which did not support the action.

Tableau G-4 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique du Royaume-Uni [Department of Health, 2011]

CLASSIFICATION OF EVIDENCE LEVELS

Ia	Evidence obtained from meta-analysis of randomised controlled trials.
Ib	Evidence obtained from at least one randomised controlled trial.
IIa	Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomisation.
IIb	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi- experimental study.
III	Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies.
IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities.

CLASSIFICATION OF GRADES OF RECOMMENDATIONS

A.	Requires at least one randomised controlled trial as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing specific recommendation. (Evidence levels Ia, Ib).
B.	Requires the availability of well conducted clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendation. (Evidence levels IIa, IIb).
C.	Requires evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates an absence of directly applicable clinical studies of good quality. (Evidence levels III, IV).

INDICATIONS

- Red indicates conditions for which treatment is considered the highest priority because of a risk to life without treatment.
- Blue indicates a disease for which there is a reasonable evidence base, but where other treatment options are available. Blue indications will continue to require prior approval of the Immunoglobulin Assessment Panels (IAP).
- Grey indications are those for which the evidence base is weak, in many cases because the disease is rare; IVIg treatment should be considered on a case-by-case basis, prioritised against other competing demands.

Short-term treatment Three prescribed doses of up to 2 g/kg, given at appropriate clinical intervals	<p>≤3 months</p> <p>The treatment episode ends at 3 months.</p> <p>The National Immunoglobulin Database will record treatment re-initiation as a new treatment episode based on a new panel decision. It is expected that the IAP decision will be influenced by the outcome measures recorded on the database.</p>
Long-term treatment	<p>≥3 months</p> <p>Treatment reviews should be conducted annually.</p> <p>The National Immunoglobulin Database will record treatment re-initiation as a new treatment episode based on a new panel decision. It is expected that the IAP decision will be influenced by the outcome measures recorded on the database.*</p>

*The primary immunodeficiencies are exempt from funding termination at 1 year.

Tableau G-5 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique de l’Australie [National Blood Authority, 2018]

Level of evidence categories		
Category	Studies	Evidence
1	High-quality randomised controlled trials (RCTs)	Clear evidence of benefit
2a	Some RCTs and/or case studies	Evidence of probable benefit – more research needed
2b	Some RCTs and/or case studies	Evidence of no probable benefit – more research needed
2c	High-quality RCTs with conflicting results	Conflicting evidence of benefit
3	High-quality RCTs	Clear evidence of no benefit
4a	Small case studies only	Insufficient data
4b	No included studies	-

Level of recommendation categories

I. Conditions for which Ig has an established therapeutic role

For these conditions, Ig product use is supported by reasonable-quality evidence and expert opinion. For a number of these conditions Ig products are considered a first-line therapy in selected patients and may be the only established treatment option (for example, as replacement therapy in primary immunodeficiency disease). Ig product treatment for conditions identified in this category is funded under the National Policy provided eligibility criteria have been met.

II. Conditions for which Ig has an emerging therapeutic role

For these conditions, there is clinical support for Ig product use in selected patients, although the quality of evidence supporting use is variable. For many of these conditions, Ig products are considered a second or third-line therapy only, and are only allowed under the *Criteria* when standard therapies have proven to be ineffective, become intolerable, or are contraindicated. Many of these conditions are rare, and as a result, the evidence of benefit is often incomplete and inconclusive. For other conditions which are often more prevalent, the evidence of benefit is either emerging, uncertain, or conflicting evidence has been identified. In some conditions, Ig products represent a relatively new direction in disease management. More research is required to demonstrate the effectiveness of Ig product treatment in many of these conditions. Ig treatment for conditions identified in this category is funded under the National Policy provided eligibility criteria have been met.

III. Conditions for which Ig use is in exceptional circumstances only (previously Chapter 7)

These conditions rarely, if ever, require Ig product use, either because there are safe and effective alternative therapies, or because the evidence of benefit does not justify use in most cases. Ig products are considered to have a therapeutic role only in exceptional circumstances, such as in urgent or life-threatening circumstances, or in circumstances in which significant morbidity would be expected and other clinically appropriate therapies have been exhausted or are contraindicated. Ig product treatment for conditions identified in this category is funded under the National Policy provided eligibility criteria have been met.

IV. Conditions for which Ig use is not supported (previously Chapter 8)

For these conditions, there is either evidence of no benefit, insufficient evidence of benefit, or some evidence of benefit but preferred alternative therapies are available. Funding for Ig therapy for these conditions is not supported under the National Policy at this time.

Tableau G-6 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Eichhorst *et al.*, 2015]

Table 3. Levels of evidence and grades of recommendation (adapted from the Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System ^a)	
Levels of evidence	
I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, experts opinions
Grades of recommendation	
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended
^a By permission of the Infectious Diseases Society of America [32].	

Tableau G-7 Force des recommandations employée par le guide de pratique clinique [Terpos *et al.*, 2015]

Grade		
1	Evidence strongly suggests that the benefit of the procedure outweighs potential risks or risks of the procedure outweigh potential benefits	A Consistent evidence from systemic reviews of high-quality randomized studies or from high-quality randomized studies or from high-quality observational studies
2	Evidence suggests the benefit and risk of a procedure is finely balanced or uncertain	B Evidence from randomized and observational studies with important methodological flaws C Evidence from randomized and observational studies with major methodological flaws or other sources of evidence (e.g. case series)

Tableau G-8 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par les guides de pratique clinique de la Société britannique d’hématologie [Lieberman *et al.*, 2019; Schuh *et al.*, 2018; Estcourt *et al.*, 2017; Hill *et al.*, 2017a; Hill *et al.*, 2017b; Dignan *et al.*, 2016; New *et al.*, 2016; Emery *et al.*, 2013; Oscier *et al.*, 2012]

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).

Type of evidence	Randomized trial = high (A) Observational study = low (C) Any other evidence = very low (D)
Decrease* grade if	<ul style="list-style-type: none"> • Serious or very serious limitation to study quality • Important inconsistency • Some or major uncertainty about directness • Imprecise or sparse data • High probability of reporting bias <p>*Each quality criteria can reduce the quality by one or, if very serious, by two levels</p>
Increase grade if	<ul style="list-style-type: none"> • Strong evidence of association—significant relative risk of > 2 (< 0.5) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1) • Very strong evidence of association—significant relative risk of > 5 (< 0.2) based on direct evidence with no major threats to validity (+2) • Evidence of a dose response gradient (+1) • All plausible confounders would have reduced the effect (+1)

In general:

(A) High: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect

(B) Moderate: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate

(C) Low: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate

(D) Very Low: any estimate of effect is very uncertain

Strength of Recommendation

Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens.

Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as “recommend”, “offer” and “should” are appropriate.

Weak (grade 2) : Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burden are finely or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decisions making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations.

Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as “suggest”, “consider” or “should probably” are appropriate.

Tableau G-9 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Carpenter *et al.*, 2015]

APPENDIX 1. EVIDENCE-BASED RATING SYSTEM FOR ANCILLARY THERAPY AND SUPPORTIVE CARE GUIDELINES IN CHRONIC GVHD

Strength of the Recommendation:

Category	Definition
A	Should always be offered.
B	Should generally be offered.
C	Evidence for efficacy is insufficient to support a recommendation for or against, or evidence for efficacy might not outweigh adverse consequences, or cost of the approach. Optional.
D	Moderate evidence for lack of efficacy or for adverse outcome supports a recommendation against use. Should generally not be offered.
E	Good evidence for lack of efficacy or for adverse outcome supports a recommendation against use. Should never be offered.

Quality of Evidence Supporting the Recommendation:

Category	Definition
I	Evidence from at least one properly randomized, controlled trial.
II	Evidence for at least one well-designed clinical trial without randomization, from cohort or case-controlled analytic studies (preferable from more than one center) or from multiple time-series or dramatic results from uncontrolled experiments.
III	Evidence from opinions of respected authorities based on clinical experience, descriptive.

Qualifier for Categories I and II

a	Evidence derived directly from study(s) in GVHD
b	Evidence derived indirectly from study(s) in analogous or other pertinent disease

Tableau G-10 Niveaux de preuve et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Ullmann *et al.*, 2016]

Strength of a recommendation	
Grade A	AGIHO strongly supports a recommendation for use
Grade B	AGIHO moderately supports a recommendation for use
Grade C	AGIHO marginally supports a recommendation for use
Grade D	AGIHO supports a recommendation against use
Quality of evidence	
Level I	Evidence from at least 1 properly designed randomized, controlled trial
Level II ^a	Evidence from at least 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 centre); from multiple time series; or from dramatic results of uncontrolled experiments
Level III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive case studies

^a Added index: *m*: meta-analysis (or systematic review of RCT); *t*: transferred evidence i.e., results from different patients 'cohorts' or similar immune status situation; *h*: comparator group: historical control; *u*: uncontrolled trials; *a*: published abstract (presented at an international symposium or meeting)

Tableau G-11 Niveaux de preuves et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Barrington et Sankaran, 2018]

Level	Therapy	Prognosis	Diagnosis
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) of inception cohort studies	SR (with homogeneity) of level 1 diagnostic studies
1b	Individual RCT (with narrow CI)	Individual inception cohort study with 80% or greater follow-up	Validating cohort study with good reference standards
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of level greater than 2 diagnostic studies
2b	Individual cohort study (or low quality RCT; eg, less than 80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT	Exploratory cohort study with good reference standards
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual case-control study		Non-consecutive study or without consistently applied reference standards
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or nonindependent reference standard
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or 'first principles'		

LE 3 des of recommendation
Consistent level 1 studies
Consistent level 2 or 3 studies
Level 4 studies
Level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

Tableau G-12 Niveaux de preuves et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Ladogana *et al.*, 2017]

The strength of consensus was quantified on a 1-9 scale where 1 represented no consensus and 9 represented full consensus regarding the appropriateness and necessity of the practice. For each statement a mean score was calculated. Mean scores from 1 to 3 indicated an inappropriate practice, mean scores from 3.1 to 6.9 indicated a practice of uncertain appropriateness and mean scores from 7 to 9 signified an appropriate/necessary practice. The level of agreement among participants, indicating the rate of consensus, was also graded by evaluating the distribution of the standard deviations (SD) within each statement and then dividing the level of agreement into four categories:

- A: strong agreement (variation more than 1 SD below the average of the variances, on a logarithmic scale);
- B: moderate agreement (variation less than 1 SD below the average of the variances);
- C: moderate disagreement (variation less than 1 SD above the average of the variances);
- D: strong disagreement (variation more than 1 SD above the average of the variances)

Table I - Levels of evidence for studies evaluating the diagnosis and therapy of AIHA in children.

Level of evidence	Study design
I (strongest)	Prospective randomised trial with high statistical value
II	Prospective randomised trial with lower statistical value
III	Non-randomised study with concurrent control group
IV	Non-randomised study with historical control group
V	Case report(s) with no control group

Tableau G-13 Niveaux de preuves et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Provan *et al.*, 2010]

Evidence level	Definition
Ia	Evidence obtained from meta-analysis of randomised controlled trials
Ib	Evidence obtained from at least one randomised controlled trial
IIa	Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomisation
IIb	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study*
III	Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlated studies and case studies
IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

*Refers to a situation in which implementation of an intervention is without the control of the investigators, but an opportunity exists to evaluate its effect

Grade of recommendation	Definition	Level of evidence
A	Requires at least one randomized controlled trial as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing specific recommendation	Evidence levels Ia, Ib
B	Requires the availability of well- conducted clinical studies but no randomized clinical trials on the topic of recommendation	Evidence levels IIa, IIb, III
C	Requires evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates an absence of directly applicable clinical studies of good quality	Evidence level IV

Tableau G-14 Niveaux de preuves et force des recommandations employés par le guide de pratique clinique [Styczynski et al., 2016]

Strength of Recommendation (SoR) *	Definition
Grade A	ECIL strongly supports a recommendation for use
Grade B	ECIL moderately supports a recommendation for use
Grade C	ECIL marginally supports a recommendation for use
Grade D	ECIL supports a recommendation against use

Quality of Evidence (QoE)	Definition
Level I	Evidence from at least 1 properly designed, randomized, controlled trial (orientated on the primary endpoint of the trial)
Level II	Evidence from at least 1 well-designed clinical trial (including secondary endpoints), without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from > 1 center; from multiple time series; or from dramatic results of uncontrolled experiments)
Level III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive case studies, or reports of expert committees

Added Index	Source of Level II Evidence
r	Meta-analysis or systematic review of RCT
t	Transferred evidence: data from different patient cohorts with comparable clinical features and/or immune function
h	Comparator group: historical control
u	Uncontrolled trials
a	Published abstract presented at an international symposium or meeting

*poor quality of design, inconsistency of results, indirectness of evidence etc. would lower the SoR.

Tableau G-15 Niveaux de preuves et force de recommandations employés par le guide de pratique clinique [QCG, 2019b]

Levels of evidence	
I	Evidence obtained from a systematic review of all relevant randomised controlled trials.
II	Evidence obtained from at least one properly designed randomised controlled trial.
III-1	Evidence obtained from well-designed pseudo randomised controlled trials (alternate allocation or some other method).
III-2	Evidence obtained from comparative studies including systematic review of such studies with concurrent controls and allocation not randomised (cohort studies), case control studies or interrupted time series with a control group.
III-3	Evidence obtained from comparative studies with historical control, two or more single arm studies, or interrupted time series without parallel control group.
IV	Evidence obtained from case series, either post-test or pre-test and post-test.
Consensus*	Opinions based on respected authorities, descriptive studies or reports of expert committees or clinical experience of the working party.

Recommendation	Grading of evidence
1 Measure TSB in jaundiced babies prior, during and following treatment	Consensus
2 Plot TSB on nomograms related to the baby's gestation, weight and age	Consensus
3 Check spectral irradiance of phototherapy unit is within required parameters	Consensus

Tableau G-16 Force de recommandations employée par le guide de pratique clinique [NCCN, 2018]

NCCN Categories of Evidence and Consensus

- **Category 1:** Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
- **Category 2A:** Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
- **Category 2B:** Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
- **Category 3:** Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicate

Tableau G-17 Niveaux de preuves et force de recommandations employés par le guide de pratique clinique [NCCC, 2016]

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

Tableau G-18 Niveaux de preuves et force de recommandations employés par le guide de pratique clinique [Huth-Kühne *et al.*, 2009]

Table 2—Grading Recommendations

Grade of Recommendation/ Description	Benefit vs Risk and Burdens	Methodological Quality of Supporting Evidence	Implications
1A/strong recommendation, high-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1B/strong recommendation, moderate quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1C/strong recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	Observational studies or case series	Strong recommendation but may change when higher quality evidence becomes available
2A/weak recommendation, high-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2B/weak recommendation, moderate-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2C/weak recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk, and burden may be closely balanced	Observational studies or case series	Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable

Tiré de [Guyatt *et al.*, 2006].

Tableau G-19 Force de recommandation employée par le guide de pratique clinique [Groot *et al.*, 2017]

Strength	Based on evidence of category
A	Category I evidence
B	Category II evidence or extrapolated recommendations from category I evidence
C	Category III evidence or extrapolated recommendations from category I or II evidence
D	Category IV evidence or extrapolated recommendations from category II or III evidence

Tableau G-20 Niveaux de preuves et force de recommandation employés par le guide de pratique clinique [Legault *et al.*, 2018]

Table 3 Grading recommendations (adapted from Guyatt, 2006)

Strength of recommendation and quality of evidence	Benefit vs. risk and burdens	Methodological quality of supporting evidence	Implications
Strong recommendation, high-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
Strong recommendation, moderate-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
Strong recommendation, low- or very-low-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	Observational studies or case series	Strong recommendation but may change when higher quality evidence becomes available
Conditional recommendation, high-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
Conditional recommendation, moderate-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
Conditional recommendation, low- or very-low-quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced	Observational studies or case series	Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable

RCTS, randomized controlled trials.

Tableau G-21 Niveaux de preuves et de recommandations employés par le guide de pratique clinique [Neunert *et al.*, 2011]

The GRADE system provides a score for a recommendation of 1A, 1B, 1C, 2A, 2B, or 2C. The numeric value indicates the strength of the recommendation, with a value of 1 indicating a high degree of confidence that the desirable outcomes of an intervention exceed the undesirable effects (or vice versa) in most patient populations. In general, a strong recommendation requires excellent-quality data from a variety of clinical situations. However, in some settings a strong recommendation may be derived from lesser-quality evidence if the intervention results in important clinical benefit and either toxicity is uncommon or is strongly outweighed by the potential benefit (or vice versa). A value of 2 indicates a lower degree of confidence that the desirable outcomes outweigh undesirable outcomes (or vice versa). Strong recommendations are usually indicated by the phrase “we recommend.” and weak recommendations by the phrase “we suggest.” The letter score within the grade indicates the quality of the underlying evidence. A score of “A” suggests that the recommendation is supported by consistent evidence from randomized controlled trials (RCTs) or exceptionally strong observational studies. A score of “B” suggests that the recommendation is supported by RCTs with important limitations or strong evidence from observational studies, and a score of “C” indicates evidence derived from RCTs with serious flaws, weaker observational studies, or indirect evidence. In all cases, a recommendation should not replace best physician judgment and a patient’s stated preference; recommendations are guides that cannot be applied uniformly to all patients.

Tableau G-22 Niveaux de preuves employés par le guide de pratique clinique [De Mattia *et al.*, 2010]

Level of evidence	Study design
I (strongest)	Randomized trials with high statistical value
II	Randomized trials with lower statistical value
III	Non-randomized studies with concurrent control group
IV	Non-randomized studies with historical control group
V (weakest)	Case series without a control group

Tableau G-23 Niveaux de preuves et force de recommandations employés par les guides de pratique clinique [Ozelo *et al.*, 2018; Loggetto *et al.*, 2013]

Recommendation degree and evidence level

A: Major experimental or observational studies

B: Minor experimental or observational studies

C: Case reports (uncontrolled studies)

D: Opinion without critical evaluation based on consensus, physiological studies or animal models

ANNEXE H

Mandat du comité consultatif

Le comité consultatif a pour mandat d'accompagner les travaux de l'INESSS sur le projet concernant l'usage optimal des immunoglobulines en hématologie afin d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré et ce en fournissant des informations, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux. Ils offrent aussi de la rétroaction à différentes étapes du projet.

À cette fin, le comité devra notamment :

- se prononcer sur les questions clés de recherche puis les critères d'inclusion et d'exclusion;
- prendre connaissance des résultats de la revue de littérature de l'INESSS;
- fournir de l'information contextuelle et expérientielle;
- contribuer à l'élaboration des questions d'entrevues et de sondages destinées à des patients et des représentants d'associations de patients;
- contribuer à l'identification des enjeux d'implantation des recommandations pour l'ensemble des acteurs impliqués;
- contribuer à la formulation des recommandations finales;
- contribuer à l'élaboration des outils de transfert de connaissance.

La composition de ce comité est présentée dans les pages liminaires du présent document.

RÉFÉRENCES

- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation clinique. Ottawa, ON : ASPC; 2014. Disponible à : http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf.
- Akbayram S, Dogan M, Ustyol L, Akgun C, Peker E, Bilici S, et al. The clinical outcome of 260 pediatric ITP patients in one center. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17(6):E30-5.
- Al-Alaiyan S, Ahmad HA, Al-Hazzani F, AlHasan M, Dawoud M, Khadawardi E, Al-Midani E. Effects of intravenous human immunoglobulin on late hyporegenerative anemia secondary to rhesus hemolytic disease of the newborn. *Int J Pediatr Adolesc Med* 2014;1(2):73-7.
- Albayrak D, Islek I, Kalayci AG, Gurses N. Acute immune thrombocytopenic purpura: A comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin. *J Pediatr* 1994;125(6 Pt 1):1004-7.
- Alioglu B, Ercan S, Tapci AE, Zengin T, Yazarli E, Dallar Y. A comparison of intravenous immunoglobulin (2 g/kg totally) and single doses of anti-D immunoglobulin at 50 mug/kg, 75 mug/kg in newly diagnosed children with idiopathic thrombocytopenic purpura: Ankara hospital experience. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24(5):505-9.
- Alpay F, Sarici SU, Okutan V, Erdem G, Ozcan O, Gokcay E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. *Acta Paediatr* 1999;88(2):216-9.
- Ammann EM, Jones MP, Link BK, Carnahan RM, Winiecki SK, Torner JC, et al. Intravenous immune globulin and thromboembolic adverse events in patients with hematologic malignancy. *Blood* 2016;127(2):200-7.
- Ancona KG, Parker RI, Atlas MP, Prakash D. Randomized trial of high-dose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for the treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(7):540-4.
- Bakchoul T, Bassler D, Heckmann M, Thiele T, Kiefel V, Gross I, et al. Management of infants born with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia: The role of platelet transfusions and intravenous immunoglobulin. *Transfusion* 2014;54(3):640-5.
- Baker JM, Shehata N, Bussel J, Murphy MF, Greinacher A, Bakchoul T, et al. Postnatal intervention for the treatment of FNAIT: A systematic review. *J Perinatol* 2019;39(100):1329-39.
- Baronci C, Pansini V, Funaro D, Coletti V, Caruso R, De Rossi G. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in children. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(5 Suppl):665-7.
- Barrington KJ et Sankaran K. Position statement: Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (Posted: Jun 1 2007, Reaffirmed: Feb 28 2018) [site Web]. Ottawa, ON : Canadian Paediatric Society (CPS); 2018. Disponible à : <https://www.cps.ca/en/documents/position/hyperbilirubinemia-newborn>.

- Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, Macarthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2005;147(4):521-7.
- Beken S, Hirfanoglu I, Turkyilmaz C, Altuntas N, Unal S, Turan O, et al. Intravenous immunoglobulin G treatment in ABO hemolytic disease of the newborn, is it myth or real? *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014;30(1):12-5.
- Bian Z, Zhou N, Qiao X, Lu S, Song X, Zhou H. Evaluating the efficacy and anti-infective effect of high-dose intravenous immunoglobulin adjuvant therapy for acquired aplastic anemia children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41(2):129-32.
- Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994;344(8924):703-7.
- Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, de Veber B, Gent M. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993;123(6):989-95.
- Blombery P, Prince HM, Worth LJ, Main J, Yang M, Wood EM, Westerman DA. Prophylactic intravenous immunoglobulin during autologous haemopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma is not associated with reduced infectious complications. *Ann Hematol* 2011;90(10):1167-72.
- Blouin P, Auvrignon A, Pagnier A, Thuret I, Antoni G, Bader-Meunier B, et al. Syndrome d'Evans : étude rétrospective de la Société d'hématologie et d'immunologie pédiatrique (36 cas). *Arch Pediatr* 2005;12(11):1600-7.
- Boughton BJ, Jackson N, Lim S, Smith N. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin Lab Haematol* 1995;17(1):75-80.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182(18):E839-42.
- Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, Flowers ME, Gea-Banacloche JC, Halter JP, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(7):1167-87.
- Centraal Begeleidingorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO). Blood Transfusion Guideline. Utrecht, Pays-Bas : National Users' Board Sanquin Blood Supply; 2011. Disponible à : http://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/blood-transfusion-guideline.pdf.
- Celik M, Bulbul A, Aydogan G, Tugcu D, Can E, Uslu S, Dursun M. Comparison of anti-D immunoglobulin, methylprednisolone, or intravenous immunoglobulin therapy in newly diagnosed pediatric immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35(2):228-33.

- Chapel H, Griffiths H, Brennan V, Bunch C, Lea J, Lee M. Hypogammaglobulinaemia in low grade B cell tumours; significance and therapy. *Immunol Invest* 1991;20(2):187-91.
- Chen S, Pi D, Ansari M, Puil L, Desjardins B, Banks R. Polyclonal intravenous immunoglobulin in patients with immune thrombocytopenic purpura: Clinical systematic review. [Technology report number 108]. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2008. Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/298A_Polyclonal-Intravenous-Immunoglobulin_tr_e.pdf.
- Compagno N, Cinetto F, Semenzato G, Agostini C. Subcutaneous immunoglobulin in lymphoproliferative disorders and rituximab-related secondary hypogammaglobulinemia: A single-center experience in 61 patients. *Haematologica* 2014;99(6):1101-6.
- Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia (CGSICLL), Gale RP, Chapel HM, Bunch C, Rai KR, Foon K, et al. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1988;319(14):902-7.
- Cordonnier C, Chevret S, Legrand M, Rafi H, Dhedin N, Lehmann B, et al. Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial. *Ann Intern Med* 2003;139(1):8-18.
- Corvaglia L, Legnani E, Galletti S, Arcuri S, Aceti A, Faldella G. Intravenous immunoglobulin to treat neonatal alloimmune haemolytic disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(12):2782-5.
- CSL Behring Canada. Monographie de produit : Hizentra®. Immunoglobuline sous-cutanée (humaine). Ottawa, ON : CSL Behring Canada Inc.; 2019a. Disponible à : <http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Hizentra/FR/Hizentra-Monographie-de-produit.pdf>.
- CSL Behring Canada. Monographie de produit : Privigen®. Immunoglobuline intraveineuse (humaine). Ottawa, ON : CSL Behring Canada Inc.; 2019b. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00051741.PDF.
- Dagoglu T, Ovali F, Samanci N, Bengisu E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease. *J Int Med Res* 1995;23(4):264-71.
- De Mattia D, Del Vecchio GC, Russo G, De Santis A, Ramenghi U, Notarangelo L, et al. Management of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines. *Acta Haematol* 2010;123(2):96-109.
- Deka D, Sharma KA, Dadhwal V, Singh A, Kumar G, Vanamail P. Direct fetal intravenous immunoglobulin infusion as an adjunct to intrauterine fetal blood transfusion in rhesus-allomunized pregnancies: A pilot study. *Fetal Diagn Ther* 2013;34(3):146-51.
- Demircioglu F, Saygi M, Yilmaz S, Oren H, Irken G. Clinical features, treatment responses, and outcome of children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 2009;26(7):526-32.
- Demirel G, Akar M, Celik IH, Erdeve O, Uras N, Oguz SS, Dilmen U. Single versus multiple dose intravenous immunoglobulin in combination with LED phototherapy in the treatment of ABO hemolytic disease in neonates. *Int J Hematol* 2011;93(6):700-3.

- Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use: Second edition update. Londres, Angleterre : Department of Health; 2011. Disponible à : <https://www.gov.uk/government/publications/clinical-guidelines-for-immunoglobulin-use-second-edition-update>.
- Dervenoulas J, Tsigiotis P, Bollas G, Koumarianou AA, Pappa V, Mantzios G, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. A study of 44 cases. *Acta Haematol* 2001;105(4):204-8.
- Dignan FL, Clark A, Aitken C, Gilleece M, Jayakar V, Krishnamurthy P, et al. BCSH/BSBMT/UK clinical virology network guideline: Diagnosis and management of common respiratory viral infections in patients undergoing treatment for haematological malignancies or stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2016;173(3):380-93.
- Donga PZ, Bilir SP, Little G, Babinchak T, Munakata J. Comparative treatment-related adverse event cost burden in immune thrombocytopenic purpura. *J Med Econ* 2017;20(11):1200-6.
- Dooren MC, van Kamp IL, Scherpenisse JW, Brand R, Ouwehand WH, Kanhai HH, et al. No beneficial effect of low-dose fetal intravenous gammaglobulin administration in combination with intravascular transfusions in severe Rh D haemolytic disease. *Vox Sang* 1994;66(4):253-7.
- Duru F, Fisgin T, Yarali N, Kara A. Clinical course of children with immune thrombocytopenic purpura treated with intravenous immunoglobulin G or megadose methylprednisolone or observed without therapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19(4):219-25.
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v78-84.
- El Alfy MS, Mokhtar GM, El-Laboudy MA, Khalifa AS. Randomized trial of anti-D immunoglobulin versus low-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 2006;115(1-2):46-52.
- Elalfy M, Reda M, Elghamry I, Elalfy O, Meabed M, El-Ekiaby N, et al. A randomized multicenter study: Safety and efficacy of mini-pool intravenous immunoglobulin versus standard immunoglobulin in children aged 1-18 years with immune thrombocytopenia. *Transfusion* 2017;57(12):3019-25.
- Elalfy MS, Elbarbary NS, Abaza HW. Early intravenous immunoglobulin (two-dose regimen) in the management of severe Rh hemolytic disease of newborn—A prospective randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 2011;170(4):461-7.
- Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2013;162(1):25-39.
- Erduran E, Aslan Y, Gedik Y, Orhan F. A randomized and comparative study of intravenous immunoglobulin and mega dose methylprednisolone treatments in children with acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Turk J Pediatr* 2003;45(4):295-300.
- Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassej SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2017;176(3):365-94.

- Fan J, He H, Zhao W, Wang Y, Lu J, Li J, et al. Clinical features and treatment outcomes of childhood autoimmune hemolytic anemia: A retrospective analysis of 68 cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38(2):e50-5.
- Farahmandinia Z, Naderi A, Sabzevari F, Parvaresh S. Comparison of intravenous immunoglobulin (IVIg) and intravenous anti-D for treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2010;4(4):10-3.
- Federici AB, Stabile F, Castaman G, Canciani MT, Mannucci PM. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in patients with monoclonal gammopathy of uncertain significance: Comparison of three different therapeutic approaches. *Blood* 1998;92(8):2707-11.
- Feinstein LC, Seidel K, Jocum J, Bowden RA, Anasetti C, Deeg HJ, et al. Reduced dose intravenous immunoglobulin does not decrease transplant-related complications in adults given related donor marrow allografts. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999;5(6):369-78.
- Food and Drug Administration (FDA). FDA Safety Communication: New boxed warning for thrombosis related to human globulin products [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2013. Disponible à : <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112095644/http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm375096.htm>.
- Food and Drug Administration (FDA). FDA Safety Communication: Updated information on the risks of thrombosis and hemolysis potentially related to administration of intravenous, subcutaneous and intramuscular human immune globulin products [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2012. Disponible à : <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112095655/http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm327934.htm>.
- Food and Drug Administration (FDA). Dear Doctor Letter - Important Drug Warning: Immune Globulin Intravenous (Human) [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 1998. Disponible à : <https://web.archive.org/web/20170118084909/http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm105914.htm>.
- Fujisawa K, Iyori H, Ohkawa H, Konishi S, Bessho F, Shirahata A, et al. A prospective, randomized trial of conventional, dose-accelerated corticosteroids and intravenous immunoglobulin in children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2000;72(3):376-83.
- Gereige RS et Barrios NJ. Treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with high-dose methylprednisolone, intravenous immunoglobulin, or the combination of both. *P R Health Sci J* 2000;19(1):15-8.
- Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: A randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;359(9300):23-9.
- Grifols Canada. Monographie de produit : IGIVnex®. Immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée; 2017. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00040251.PDF.

- Grifols Canada. Monographie de produit : GAMUNEX®. Immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée; 2016. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00033685.PDF.
- Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman B, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: The SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76(10):1637-41.
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest* 2006;129(1):174-81.
- Hedlund-Treutiger I, Henter JI, Elinder G. Randomized study of IVIg and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25(2):139-44.
- Heitink-Polle KM, Uiterwaal CS, Porcelijn L, Tamminga RY, Smiers FJ, van Woerden NL, et al. Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: A randomized controlled trial. *Blood* 2018;132(9):883-91.
- Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2017a;176(3):395-411.
- Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2017b;177(2):208-20.
- Hord JD et Grossman NJ. Intravenous corticosteroids versus intravenous gammaglobulin in the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 1993;10(4):323-7.
- Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94(4):566-75.
- Ichihara H, Nakamae H, Hirose A, Nakane T, Koh H, Hayashi Y, et al. Immunoglobulin prophylaxis against cytomegalovirus infection in patients at high risk of infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplant Proc* 2011;43(10):3927-32.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Guide d'usage optimal des immunoglobulines en neurologie [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2017. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/nc/publications/publications/publication/usage-optimal-des-immunoglobulines-en-neurologie.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation des immunoglobulines intraveineuses. Note informative rédigée par Jean-Marie R. Lance. Québec, Qc : INESSS; 2014. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/INESSS_Utilisation_immunoglobulines_intraveineuses.pdf.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Les normes de production des revues systématiques : guide méthodologique. Document rédigé par Valérie Martin et Jolianne Renaud sous la direction de Pierre Dagenais. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/INESSS_Normes_production_revues_systematiques.pdf.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Utilisation des immunoglobulines non spécifiques intraveineuses et sous-cutanées au Québec 2016-2017. Québec, Qc : INSPQ; 2018a. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2366_utilisation_immunoglobulines_intraveineuses_sous_cutanes.pdf.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2016 – Rapport de surveillance. Québec, Qc : INSPQ; 2018b. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2495_accidents_incidents_transfusionnels_2016.pdf.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2012 – Rapport de surveillance. Québec, Qc : INSPQ; 2015. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2094_incidents_accidents_transfusionnels_systeme_hemovigilance.pdf.
- Jacobs P, Wood L, Novitzky N. Intravenous gammaglobulin has no advantages over oral corticosteroids as primary therapy for adults with immune thrombocytopenia: A prospective randomized clinical trial. *Am J Med* 1994;97(1):55-9.
- Jahnke L, Applebaum S, Sherman LA, Greenberger PA, Green D. An evaluation of intravenous immunoglobulin in the treatment of human immunodeficiency virus-associated thrombocytopenia. *Transfusion* 1994;34(9):759-64.
- Kane I, Ragucci D, Shatat IF, Bussel J, Kalpathi R. Comparison of intravenous immune globulin and high dose anti-D immune globulin as initial therapy for childhood immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2010;149(1):79-83.
- Khalifa AS, Tolba KA, el-Alfy MS, Gadallah M, Ibrahim FH. Idiopathic thrombocytopenic purpura in Egyptian children. *Acta Haematol* 1993;90(3):125-9.
- Kim CH, Choi YS, Moon JY, Kim DY, Lee SY, Lee HJ, et al. Methylprednisolone versus intravenous immune globulin as an initial therapy in adult primary immune thrombocytopenia. *Korean J Intern Med* 2019;34(2):383-9.
- Klaesson S, Ringden O, Ljungman P, Aschan J, Hagglund H, Winiarski J. Does high-dose intravenous immune globulin treatment after bone marrow transplantation increase mortality in veno-occlusive disease of the liver? *Transplantation* 1995;60(11):1225-30.
- Koochakzadeh L, Fekri K, Pakzad R, Khabazkhoob M. Comparison of the therapeutic effect of anti-D IG and IVIG in children with acute immune thrombocytopenic purpura attending a children's medical center: A randomized, double-blind, controlled clinical trial. *J Compr Ped* 2018;9(1):e12334.

- Kornfeld I, Wilson RD, Ballem P, Wittmann BK, Farquharson DF. Antenatal invasive and noninvasive management of alloimmune thrombocytopenia. *Fetal Diagn Ther* 1996;11(3):210-7.
- Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol* 2017;92(7):695-705.
- Kumar M, Vik TA, Johnson CS, Southwood ME, Croop JM. Treatment, outcome, and cost of care in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2005;78(3):181-7.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
- Ladogana S, Maruzzi M, Samperi P, Perrotta S, Del Vecchio GC, Notarangelo LD, et al. Diagnosis and management of newly diagnosed childhood autoimmune haemolytic anaemia. Recommendations from the Red Cell Study Group of the Paediatric Haemato-Oncology Italian Association. *Blood Transfus* 2017;15(3):259-67.
- Legault K, Schunemann H, Hillis C, Yeung C, Akl EA, Carrier M, et al. McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2018;16(8):1656-64.
- Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF, Bussel J, Bakchoul T, Corke S, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: Recommendations for evidence-based practice, an international approach. *Br J Haematol* 2019;185(3):549-62.
- Lioger B, Maillot F, Ternant D, Passot C, Paintaud G, Bejan-Angoulvant T. Efficacy and safety of anti-D immunoglobulins versus intravenous immunoglobulins for immune thrombocytopenia in children: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2019;204:225-33.e8.
- Liu Z, Albon E, Hyde C. The effectiveness and cost effectiveness of immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency and chronic lymphocytic leukaemia: A systematic review and economic evaluation. Birmingham, Royaume-Uni : Department of Public Health and Epidemiology, University of Birmingham; 2006. Disponible à : <https://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/haps/projects/WMHTAC/REPreports/2005/lqRT.pdf>.
- Loggetto SR, Braga JA, Verissimo MP, Bernardo WM, Medeiros L, Hoepers AT. Guidelines on the treatment of primary immune thrombocytopenia in children and adolescents: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines Project: Associação Médica Brasileira – 2012. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2013;35(6):417-27.
- Miqdad AM, Abdelbasit OB, Shaheed MM, Seidahmed MZ, Abomelha AM, Arcala OP. Intravenous immunoglobulin G (IVIg) therapy for significant hyperbilirubinemia in ABO hemolytic disease of the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;16(3):163-6.
- Molica S, Musto P, Chiurazzi F, Specchia G, Brugiatelli M, Cicoira L, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica* 1996;81(2):121-6.

- Mukhopadhyay K, Murki S, Narang A, Dutta S. Intravenous immunoglobulins in rhesus hemolytic disease. *Indian J Pediatr* 2003;70(9):697-9.
- Musto P, Brugiatielli M, Carotenuto M. Prophylaxis against infections with intravenous immunoglobulins in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1995;89(4):945-6.
- Nasseri F, Mamouri GA, Babaei H. Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic diseases of newborn. *Saudi Med J* 2006;27(12):1827-30.
- National Blood Authority. Criteria for the clinical use of immunoglobulin in Australia (Version 3) [site Web]. Canberra, Australie : National Blood Authority; 2018. Disponible à : <https://www.criteria.blood.gov.au>.
- National Collaborating Centre for Cancer (NCCC). Myeloma: Diagnosis and management. NICE Guideline 35. Londres, Angleterre : NCCC; 2016. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/evidence/full-guideline-2306487277>.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Multiple myeloma. Version 2.2019. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2018. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Jaundice in newborn babies under 28 days. Clinical guideline [CG98]. Londres, Angleterre : NICE; 2016. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/CG98>.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190-207.
- New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PH, Cantwell C, Chalmers EA, Davies T, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol* 2016;175(5):784-828.
- Octapharma Canada. Monographie de produit : PANZYGA®. Préparation d'immunoglobulines (humaines) pour perfusion intraveineuse. Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2019a. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00053036.PDF.
- Octapharma Canada. Monographie de produit : cutaquir®. Immunoglobuline (humaine) sous-cutanée. Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2019b. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00053019.PDF.
- Octapharma Canada. Monographie de produit : OCTAGAM® 10 %. Immunoglobuline intraveineuse (humaine). Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2016. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00051417.PDF.
- Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. [Erratum appears in *Br J Haematol*. 2013 Mar;160(6):868 Note: Dosage error in article text]. *Br J Haematol* 2012;159(5):541-64.
- Ozelo MC, Colella MP, de Paula EV, do Nascimento ACKV, Villaça PR, Bernardo WM. Guideline on immune thrombocytopenia in adults: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2018. *Hematol Transfus Cell Ther* 2018;40(1):50-74.

- Ozsoylu S, Sayli TR, Oztürk G. Oral megadose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 1993;10(4):317-21.
- Papagianni A, Economou M, Tragiannidis A, Karatza E, Tsatra I, Gombakis N, et al. Standard-dose intravenous anti-D immunoglobulin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of newly diagnosed childhood primary immune thrombocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33(4):265-9.
- Paxton L, Hawkins C, Crispin P. Selecting haematological malignancy patients for intravenous immunoglobulin. *Intern Med J* 2016;46(10):1216-8.
- Pishva N, Madani A, Homayoon K. Prophylactic intravenous immunoglobulin in neonatal immune hemolytic jaundice. *Iran J Med Sci* 2000;25(3-4):129-33.
- Prairie Collaborative IG. Criteria for the clinical use of immune globulin. Edmonton, AB : Alberta Ministry of Health, Shared Health Manitoba, and Saskatchewan Ministry of Health; 2018. Disponible à : <https://www.ihe.ca/advanced-search/criteria-for-the-clinical-use-of-immune-globulin-1st-edition>.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168-86.
- Queensland Clinical Guidelines (QCG). Neonatal jaundice. Maternity and Neonatal Clinical Guideline. Brisbane, Australie : Queensland Health; 2019a. Disponible à : https://www.health.qld.gov.au/data/assets/pdf_file/0018/142038/g-jaundice.pdf.
- Queensland Clinical Guidelines (QCG). Guideline Supplement: Neonatal jaundice. Maternity and Neonatal Clinical Guideline. Brisbane, Australie : Queensland Health; 2019b. Disponible à : https://www.health.qld.gov.au/data/assets/pdf_file/0026/141839/s-jaundice.pdf.
- Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2009a;50(5):764-72.
- Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2009b;27(5):770-81.
- Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006501.
- Rajajee S, Ashok I, Manwani N, Rajkumar J, Gowrishankar K, Subbiah E. Profile of hemophagocytic lymphohistiocytosis; efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. *Indian J Pediatr* 2014;81(12):1337-41.
- Robson WL, Fick GH, Jadavji T, Leung AK. The use of intravenous gammaglobulin in the treatment of typical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1991;5(3):289-92.
- Rosthøj S, Nielsen S, Pedersen FK. Randomized trial comparing intravenous immunoglobulin with methylprednisolone pulse therapy in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. Danish I.T.P. Study Group. *Acta Paediatr* 1996;85(8):910-5.

- Rübo J, Albrecht K, Lasch P, Laufkötter E, Leititis J, Marsan D, et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. *J Pediatr* 1992;121(1):93-7.
- Sankaran J, Rodriguez V, Jacob EK, Kreuter JD, Go RS. Autoimmune hemolytic anemia in children: Mayo Clinic experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38(3):e120-4.
- Santé Canada. Information sur le risque de formation de caillots sanguins avec les produits d'immunoglobulines [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : <https://www.canadiensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/41783a-fra.php>.
- Santé Canada. Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) : effets hémolytiques. Bulletin canadien des effets indésirables 2009;19(4):1-3. Disponible à : https://web.archive.org/web/20171018020253/http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v19n4-fra.pdf.
- Santos MC, Sa C, Gomes SC Jr, Camacho LA, Moreira ME. The efficacy of the use of intravenous human immunoglobulin in Brazilian newborns with rhesus hemolytic disease: A randomized double-blind trial. *Transfusion* 2013;53(4):777-82.
- Scaradavou A, Cunningham-Rundles S, Ho JL, Folman C, Doo H, Bussel JB. Superior effect of intravenous anti-D compared with IV gammaglobulin in the treatment of HIV-thrombocytopenia: Results of a small, randomized prospective comparison. *Am J Hematol* 2007;82(5):335-41.
- Schmidt-Hieber M, Schwarck S, Stroux A, Thiel E, Ganepola S, Uharek L, Blau IW. Prophylactic i.v. Igs in patients with a high risk for CMV after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009;44(3):185-92.
- Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N, Bloor A, Dearden CE, Fegan C, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2018;182(3):344-59.
- Shahgholi E, Vosough P, Sotoudeh K, Arjomandi K, Ansari S, Salehi S, et al. Intravenous immune globulin versus intravenous anti-D immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura. *Indian J Pediatr* 2008;75(12):1231-5.
- Shire Pharma Canada. Monographie de produit : CUVITRU. Immunoglobulines normales (humaines). Toronto, ON : Shire Pharma Canada ULC; 2018a. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046782.PDF.
- Shire Pharma Canada. Monographie de produit : GAMMAGARD LIQUID. Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse (IgIV) à 10 %. Toronto, ON : Shire Pharma Canada ULC; 2018b. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046173.PDF.
- Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Rath ME, Lindenburg IT, te Pas AB, Kramer CM, et al. Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011;127(4):680-6.
- Sokos DR, Berger M, Lazarus HM. Intravenous immunoglobulin: Appropriate indications and uses in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8(3):117-30.

- Son DW, Jeon IS, Yang SW, Cho SH. A single dose of anti-D immunoglobulin raises platelet count as efficiently as intravenous immunoglobulin in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in Korean children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30(8):598-601.
- Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C, Ljungman P. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica* 2016;101(7):803-11.
- Sullivan KM, Kansu E, Storer B, Jocom J, Emerson G, Reagan T, et al. Intravenous immunoglobulin and the risk of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1998;4(1):20-6.
- Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, Fisher L, Buckner CD, Meyers JD, et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990;323(11):705-12.
- Sun D, Shehata N, Ye XY, Gregorovich S, De France B, Arnold DM, et al. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2016;128(10):1329-35.
- Sundin M, Nordin K, Jostemyr Y, Winiarski J. Subcutaneous IgG replacement after pediatric SCT. *Pediatr Transplant* 2012;16(8):866-71.
- Tanyer G, Siklar Z, Dallar Y, Yildirmak Y, Tiras U. Multiple dose IVIG treatment in neonatal immune hemolytic jaundice. *J Trop Pediatr* 2001;47(1):50-3.
- Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, Kalinyak KA, Shafer FE, Kulkarni R, et al. Single dose of anti-D immune globulin at 75 microg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr* 2006;148(4):489-94.
- Tarantino MD, Madden RM, Fennewald DL, Patel CC, Bertolone SJ. Treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with anti-D immune globulin or pooled immune globulin. *J Pediatr* 1999;134(1):21-6.
- Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastiris E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 2015;100(10):1254-66.
- Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Kruger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: Prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol* 2016;95(9):1435-55.
- Ulm B, Kirchner L, Svolba G, Jilma B, Deutinger J, Bernaschek G, Panzer S. Immunoglobulin administration to fetuses with anemia due to alloimmunization to D. *Transfusion* 1999;39(11-12):1235-8.
- Ünsal C, Gurkan E, Guvenc B, Baslamisli F, Canataroglu A. Anti-D and intravenous immunoglobulin treatments in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Turk J Haematol* 2004;21(1):27-32.

- Vacca A, Melaccio A, Sportelli A, Solimando AG, Dammacco F, Ria R. Subcutaneous immunoglobulins in patients with multiple myeloma and secondary hypogammaglobulinemia: A randomized trial. *Clin Immunol* 2018;191:110-5.
- Van Klink JM, van Veen SJ, Smits-Wintjens VE, Lindenburg IT, Rijken M, Oepkes D, Lopriore E. Immunoglobulins in neonates with rhesus hemolytic disease of the fetus and newborn: Long-term outcome in a randomized trial. *Fetal Diagn Ther* 2016;39(3):209-13.
- Voto LS, Mathet ER, Zapaterio JL, Orti J, Lede RL, Margulies M. High-dose gammaglobulin (IVIG) followed by intrauterine transfusions (IUTs): A new alternative for the treatment of severe fetal hemolytic disease. *J Perinat Med* 1997;25(1):85-8.
- Voto LS, Sexer H, Ferreiro G, Tavošnanska J, Orti J, Mathet ER, Margulies M. Neonatal administration of high-dose intravenous immunoglobulin in rhesus hemolytic disease. *J Perinat Med* 1995;23(6):443-51.
- Wang X, Xu Y, Luo W, Feng H, Luo Y, Wang Y, Liao H. Thrombocytopenia in pregnancy with different diagnoses: Differential clinical features, treatments, and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(29):e7561.
- Windegger TM, Lambooy CA, Hollis L, Morwood K, Weston H, Fung YL. Subcutaneous immunoglobulin therapy for hypogammaglobulinemia secondary to malignancy or related drug therapy. *Transfus Med Rev* 2017;31(1):45-50.
- Winkelhorst D, Murphy MF, Greinacher A, Shehata N, Bakchoul T, Massey E, et al. Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: A systematic review. *Blood* 2017;129(11):1538-47.
- Winston DJ, Ho WG, Bartoni K, Champlin RE. Intravenous immunoglobulin and CMV-seronegative blood products for prevention of CMV infection and disease in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1993;12(3):283-8.
- Wolff SN, Fay JW, Herzig RH, Greer JP, Dummer S, Brown RA, et al. High-dose weekly intravenous immunoglobulin to prevent infections in patients undergoing autologous bone marrow transplantation or severe myelosuppressive therapy. A study of the American Bone Marrow Transplant Group. *Ann Intern Med* 1993;118(12):937-42.
- Wong KS, Connan K, Rowlands S, Kornman LH, Savoia HF. Antenatal immunoglobulin for fetal red blood cell alloimmunization. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(5):CD008267.
- Zwiers C, Scheffer-Rath ME, Lopriore E, de Haas M, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD003313.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

